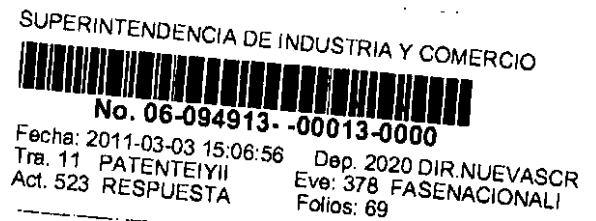


Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

División de Nuevas Creaciones

E. S. D.



Ref: Expediente No. 06-094.913

**Solicitud de registro de patente de invención
denominada "Inhibidores de GSK-3"**

Solicitante: NOSCIRA S.A.

JUANITA ACOSTA GOMEZ, identificada como aparece al pie de mi firma y obrando en mi condición de apoderada de la sociedad **NOSCIRA S.A.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio No. **13818**, mediante el cual se presenta el Concepto Técnico No. **3190**, conforme al artículo 45 de la decisión 486, que fue notificado por fijación en lista el 22 de Octubre de 2.010, y cuya prorroga fue oportunamente solicitada mediante memorial de fecha 18 de enero de 2011.

1. Presentación de un nuevo título.

En primer lugar, ese Despacho objeta el título de la solicitud, afirmando que resulta muy amplio. En vista de lo anterior, es deseo del solicitante proponer un nuevo título mucho más específico, que describe en forma precisa el grupo particular de compuestos que son objeto de la presente solicitud de patente, de la siguiente forma:

"Nuevas Tiadiazolidinonas 4 sustituidas como inhibidores de GSK-3 β "

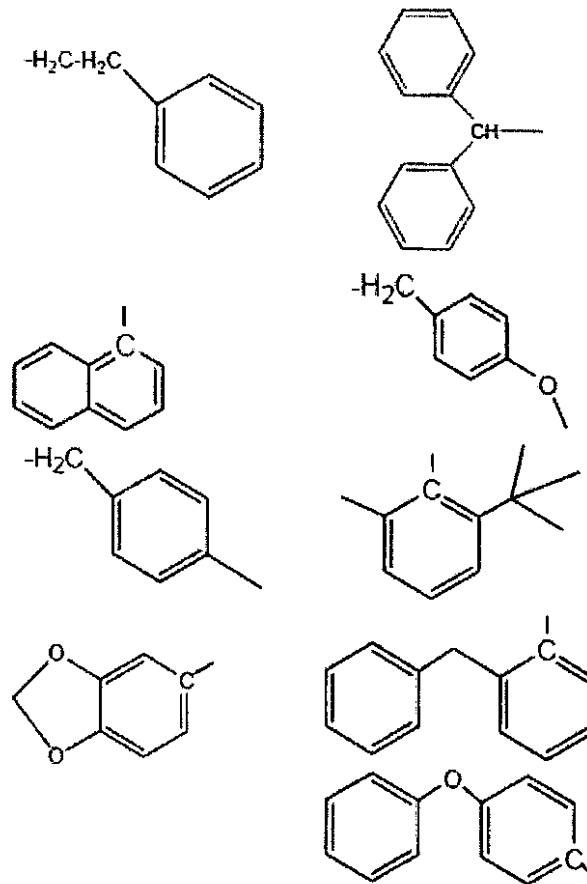
2. En cuanto a la Claridad de la Descripción (artículo 28 D486).

El señor Examinador objeta la claridad de la descripción afirmando lo siguiente: *"Los sustituyentes R_a , R_b , R_2 a R_6 de la fórmula (I) generan una gran diversidad y cantidad de compuestos que no corresponden a la invención ya que de acuerdo al esquema de síntesis indicado en la descripción (folio 117) no es posible obtener tal cantidad de compuestos.*

Por lo anterior, es evidente que la descripción no contiene la información suficiente para que una persona versada en la materia obtenga tal

diversidad de compuestos como los que resultan de los sustituyentes R_a , R_b , R_2 a R_6 de la fórmula (I)".

En lo que se refiere al sustituyente R_1 , la solicitud lo define como un grupo seleccionado entre



Cada uno de estos grupos es representativo de un compuesto específicamente ejemplificado en la descripción y por lo tanto, se proporciona una descripción detallada. Por esto, que en lo que se refiere a los grupos R_1 , estos resultan perfectamente sustentados y descritos en la descripción de la solicitud.

En lo que se refiere a los sustituyentes R_a , R_b y R_2 a R_6 , en los cuales se centra la objeción del señor Examinador, la reivindicación 1 ha sido modificada de tal forma que ahora reclama lo siguiente:

" R_a y R_b son hidrógeno;

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo que tiene de uno a ocho átomos de carbono sustituido o no sustituido, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-CN$, $-OR_7$, $-NR_7R_8$, $-NO_2$ y halógeno,

R₇ y R₈ son seleccionados independientemente cada uno de hidrógeno, alquilo substituido o no substituido que tiene de uno a ocho átomos de carbono; en donde las referencias a grupos substituidos se refieren a la unidad especificada que puede estar substituida en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, hidroxilo, y nitro;"

Por tanto, en lo que se refiere a Ra y Rb, las objeciones del señor Examinador ahora no son aplicables, toda vez que ya no incluyen un grupo de sustituyentes demasiado amplio, sino que por el contrario solo se refieren a hidrógeno.

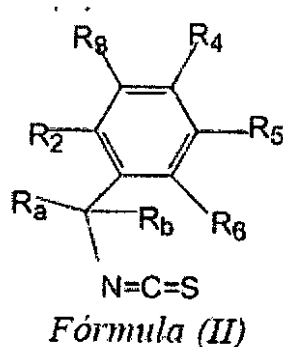
Ahora bien, el requisito de suficiencia al que hace referencia el señor Examinador en su objeción debe ser evaluado teniendo en cuenta las enseñanzas de toda la descripción presentada. Para argumentar que la solicitud únicamente enseña cómo preparar compuestos de fórmula (I) en los que Ra, Rb, R₂ a R₆ son hidrógeno (grupos bencilo) el Examinador se apoya en el esquema 1 (página 13 de la solicitud **WO/2005/097117 (PCT/EP2005/003613) que es exactamente la misma materia objeto de la solicitud Colombiana en cuestión**) de la solicitud y en los ejemplos de la misma.

Pues bien, al llevar a cabo la evaluación de la suficiencia de la descripción tomando como base solamente una parte de la misma, tal y como ha ocurrido lleva a una apreciación incompleta de la invención, toda vez que no se tienen en cuenta el conjunto de enseñanzas de la presente solicitud de patente.

En primer lugar, el párrafo que precede al esquema 1 indica claramente que se trata de un ejemplo ilustrativo, y debe ser entendido como tal. Concretamente, es un ejemplo del método de preparación más general que se enseña en los párrafos anteriores:

"Por lo tanto, según otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, como reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones

1-11, que comprende reaccionar un isotiocianato bencil sustituido de fórmula (II)



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

En este párrafo ya se indica cómo obtener cualquier compuesto de fórmula (I), y no solo los compuestos en los que R_a , R_b , R_2 a R_6 son hidrógeno. Por tanto, el método general enseñado en la solicitud es aplicable a todos los compuestos reivindicados. A la vista del reducido número de definiciones de estos radicales, este procedimiento general enseña una metodología plausible para obtener cualquier compuesto que caiga dentro de la nueva definición de la fórmula (I).

Es más, al final de la página 13 y principios de la 14 del documento **WO/2005/097117 (PCT/EP2005/003613)**, se proporcionan indicaciones de documentos en los cuales se puede encontrar un procedimiento experimental y una descripción del mismo.

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

Por ejemplo, el cloruro de sulfurilo es adicionado gota a gota con agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, preferiblemente a baja temperatura, preferiblemente a aproximadamente 5°C, a una solución de isotiocianato de bencilo y el isocianato adecuado en cada caso, en un disolvente adecuado tal como hexano, éter o THF. Cuando la adición ha concluido, la mezcla se deja reaccionar, por ejemplo con agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el producto resultante es aislado

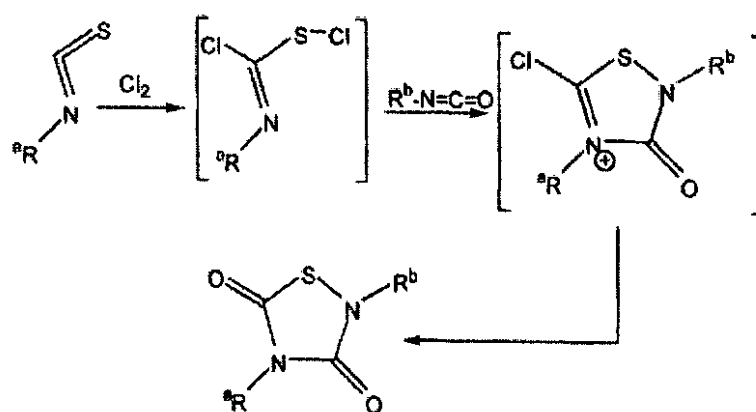
mediante métodos convencionales tales como filtración por succión o evaporación del disolvente, y entonces, se realiza la purificación (por ejemplo mediante recristalización o cromatografía de columna de gel de sílice empleando el eluyente apropiado)."

Un experto en la materia entendería perfectamente que el procedimiento descrito en este segundo párrafo es aplicable a cualquier compuesto de los definidos en la nueva fórmula general (I), tal y como ha sido modificada. En vista de lo que se revela en la descripción de la solicitud, la cual presenta esta información resulta suficiente para mostrar que todos y cada uno de los compuestos ahora reivindicados se encuentran perfectamente revelados y sustentados por la descripción originalmente presentada. Además, la solicitud contiene indicaciones adicionales que el señor Examinador no ha tenido en cuenta. En la misma página 13 y en la página 12 de la publicación internacional **WO/2005/097117 (PCT/EP2005/003613)**, se puede leer:

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

En dichos documentos citados como referencia en la descripción presentada originalmente para la presente invención, se describe el mismo método general detallado en la solicitud bajo estudio, pero utilizando como ejemplo de agente clorinante el propio cloro, tal y como se puede apreciar en la página 4 del documento *US2003/0195238* de dichas referencias citadas:

Concretely, the compounds of general formula (II) and collected in Table I, were prepared following the synthetic procedure depicted in scheme 1, and using the reactivity of N-alkyl-S-[N'-chlorocarbonyl]amino]isothiocarbonyl chlorides with different alkyl isocyanates. The isothiocyanates chlorination is performed by addition of an equimolecular quantity of chlorine over an hexane solution of the mentioned isothiocyanate at -15 °C. The reaction of the iminochloroalkylsulfenyl chloride formed with alkyl or arylisocyanate under inert atmosphere and subsequent hydrolysis, yielded the thiadiazolidindiones described in table I.



Scheme 1

Por tanto, de la lectura de la solicitud en su conjunto una persona con conocimientos medios en la materia no tendría ningún problema para preparar cualquier compuesto que este dentro del alcance reivindicado en las nuevas reivindicaciones ahora presentadas. En las páginas 13 y 14 de la publicación internacional **WO/2005/097117 (PCT/EP2005/003613)**, originalmente se proporciona primero un método general para la síntesis de todos los compuestos de fórmula (I), el cual se ejemplifica en el esquema 1, para el cual se proporcionan referencias bibliográficas y además se proporciona una descripción. Es más, se proporcionan referencias a otros documentos que describen un método análogo.

A la vista de las limitaciones ahora realizadas en las definiciones de los sustituyentes R_a , R_b , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 que son todos hidrógeno en la reivindicación 1 modificada, es evidente que la solicitud si describe un método comprobado para la síntesis de todos los compuestos ahora reclamados. Entonces, la descripción de la solicitud si proporciona un ámbito de protección razonable a la vista de la información contenida en ella, y no debe limitarse exclusivamente a los ejemplos específicos, pues los mismos solamente son ilustrativos de una parte de la invención, mientras que el alcance real de la invención se describe en forma

adecuada y apropiada en la descripción originalmente presentada tal y como ya se ha demostrado.

3. **Presentación de un capítulo reivindicatorio corregido que permita cumplir con las exigencias del Artículo 30 de la Decisión 486.**

Ahora bien, ese Despacho objeta en el numeral 3, la claridad y concisión de las reivindicaciones bajo estudio,

"En el capítulo reivindicatorio se encuentran expresiones que no son concisas como "formas químicamente protegidas", "anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo", "arilo de C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido".

Los sustituyentes R_a, R_b, R₂ a R₆ de la fórmula (I) de la reivindicación 1 generan un gran número de compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo a lo sustentado en la descripción. Se sugiere limitar los compuestos reclamados en la reivindicación 1 a aquellos que se puedan sintetizar de acuerdo a los procedimientos descritos y demuestren tener las ventajas biofarmacéuticas allí mencionadas.

Se le reitera al solicitante que la generalización de las modalidades preferidas de la invención deben ser razonable y paralela con el objeto de la invención y con lo que se encuentre sustentado en la descripción.

La reivindicación 17 caracteriza las composiciones por su uso, lo cual o les otorga ninguna característica adicional".

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que **es deseo del solicitante** modificar el capítulo reivindicatorio que se encuentra actualmente bajo estudio, de acuerdo a los requerimientos del señor examinador y del artículo 34 de la decisión 486, con el fin de **superar las objeciones presentadas con respecto a las reivindicaciones, y de realzar las características novedosas e inventivas de los compuestos específicos reclamados**. Por lo anterior, se ha limitado el capítulo reivindicatorio a solo 13 reivindicaciones:

- Atendiendo a los comentarios presentados por ese Despacho, se ha modificado la reivindicación 1, para limitar todos los sustituyentes R_a, R_b, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ a hidrógeno;
- En vista de que ahora se ha limitado la reivindicación 1 indicando que R_a, R_b, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno, se han eliminado las reivindicaciones 2, 3 y 4 que se encontraban bajo estudio.
- Adicionalmente, es deseo del solicitante eliminar la materia objeto de la reivindicación 17 bajo estudio. En conexión con lo anterior se han reenumerado las restantes reivindicaciones con el fin de guardar la coherencia del capítulo reivindicatorio modificado.
- El sustento adecuado para el nuevo capítulo reivindicatorio modificado, se encuentra a lo largo de la descripción originalmente presentada a ese Despacho, toda vez que dichas modificaciones corresponden a la eliminación de sustituyentes de las listas inicialmente reivindicadas, por lo cual tales limitaciones no se pueden considerar como una ampliación del alcance de la presente invención.

En vista de lo anterior, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio bajo estudio, **NO amplían** de ninguna manera el alcance de la invención. Por el contrario, dichas modificaciones son una limitación adicional al alcance de la invención, que tienen como finalidad propiciar un mejor entendimiento de la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

4. Presentación de una solicitud divisional de acuerdo con el Artículo 36 de la Decisión 486.

De otra parte, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que de acuerdo con lo que establece el Artículo 36 de la Decisión 486, que a la letra dice:

“Artículo 36.- El solicitante podrá, en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, pero ninguna de éstas podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial. [...]”

Es deseo del solicitante dividir su solicitud en dos. En consecuencia, la presente solicitud de patente, se ha dividido de la siguiente manera:

- **Una Solicitud Original No. 06-094.913:** Titulada: ***“Nuevas Tiadiazolidinonas 4 sustituidas como inhibidores de GSK-3 β ”***. En donde, dicha solicitud original, como ya se ha manifestado a ese Despacho, se encuentra dirigida a reivindicar un novedoso e inventivo grupo de compuestos específicos y su proceso de obtención, tal y como se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado (compuesto por 15 reivindicaciones) que se encuentra anexo al presente escrito.

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que el **capítulo reivindicatorio modificado compuesto por trece (13) reivindicaciones**, que encuentran el debido sustento en las reivindicaciones originalmente presentadas, así como también se encuentran debidamente sustentadas por la descripción presentada; el capítulo reivindicatorio modificado que se anexa a la presente respuesta, **constituye una limitación adicional del alcance original de la presente solicitud**, toda vez que están dirigidas a proteger solo una realización preferida (grupo específico de compuestos de fórmula I en los que R_a, R_b, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno) de la invención.

- **Una Solicitud Divisional No. 06-094.913A:** Titulada: ***“Nuevas Tiadiazolidinonas 4 sustituidas como inhibidores de GSK-3 β ”***.

El capítulo reivindicatorio de la nueva solicitud divisional está compuesto por 15 reivindicaciones y encuentra su debido sustento en las reivindicaciones presentadas originalmente en el capítulo reivindicatorio de la solicitud **PCT/EP2005/003613**, publicada bajo el número **WO/2005/097117**; cobija una realización específica y particular de la misma invención bajo estudio, la cual incluye otro grupo de compuestos que se encuentra bajo el mismo espíritu inventivo de la solicitud originalmente presentada, solo que presentan diferencias estructurales frente a los compuestos reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta

para la solicitud No. 06-094.913. El sustento específico para las nuevas reivindicaciones es el siguiente:

Solicitud Divisional No. 06-094.913ª	Sustento en la publicación WO/2005/097117 (PCT/EP2005/003613)
Reivindicación 1	En parte de la Reivindicación 1
Reivindicación 2	En parte de la Reivindicación 8
Reivindicación 3	En parte de la Reivindicación 9
Reivindicación 4	En parte de la Reivindicación 10
Reivindicación 5	En parte de la Reivindicación 10
Reivindicación 6	En parte de la Reivindicación 10
Reivindicación 7	En parte de la Reivindicación 10
Reivindicación 8	En parte de la Reivindicación 10
Reivindicación 9	En parte de la Reivindicación 10
Reivindicación 10	En parte de la Reivindicación 10
Reivindicación 11	En parte de la Reivindicación 10
Reivindicación 12	En parte de la Reivindicación 10
Reivindicación 13	En parte de la Reivindicación 11
Reivindicación 14	En parte de la Reivindicación 12
Reivindicación 15	En parte de la Reivindicación 13

En efecto, las reivindicaciones presentadas en la nueva solicitud divisional (15 reivindicaciones), contienen materia objeto que corresponde a una realización específica y particular de los compuestos reivindicados originalmente, que constituye una alternativa a los compuestos reclamados en la solicitud original No. 06-094.913.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la nueva solicitud divisional está dirigida a un grupo particular de compuestos que se encuentran bajo el alcance original de la solicitud tal y como fue presentada en fase internacional, por lo cual la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 15 de la nueva solicitud divisional **NO AMPLIA** de ninguna manera el alcance de la invención, debido a que **únicamente se reclama un grupo específico de los compuestos originalmente reclamados que**

también resultan novedosos e inventivos, con lo cual se permite un mejor entendimiento del espíritu inventivo de la presente solicitud de patente, para diferenciarla en forma mucho más clara de lo ya conocido en el estado del arte.

5. CONCLUSION

Las modificaciones realizadas y las aclaraciones presentadas en el capítulo reivindicatorio ahora presentado, que se encuentra compuesto solamente por 15 reivindicaciones, permiten superar completamente las objeciones presentadas a la claridad del mismo, por lo cual, el capítulo reivindicatorio modificado cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486. De otra parte, los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente, que el nuevo grupo específico de compuestos (**Tiadiazolidinonas 4 sustituidas**) reivindicado en la presente invención está completamente definido en la descripción.

Adicionalmente, la nueva solicitud divisional propuesta por el solicitante está dirigida a proteger un grupo específico y particular de los compuestos reclamados originalmente por la solicitud presentada en fase internacional **PCT/EP2005/003613**, publicada bajo el número **WO/2005/097117**. Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho, se sirva llevar a cabo el estudio de patentabilidad de la solicitud original **No. 06-094.913**, tal y como ha sido modificada y de la nueva solicitud divisional (**No. 06-094.913A**), para conceder el privilegio de patente solicitado para las novedosas e inventivas reivindicaciones 1 a 13 de la solicitud original y 1 a 15 de la nueva solicitud divisional, respectivamente.

6. Anexos

6.1. Anexos de la solicitud original

- Copia de las 13 reivindicaciones modificadas correspondientes a la solicitud original, tal y como se mencionó anteriormente.

6.2. Anexos de la solicitud divisional

- *Recibo oficial de caja No. 11-0019080* correspondiente al pago de la tasa por la división de la solicitud.
- *Recibo oficial de caja No. 11-001579/80/81/82/83* correspondiente al pago de las reivindicaciones adicionales (de la 10ª en adelante).
- Copia de la descripción, el nuevo resumen y las 15 reivindicaciones correspondientes a la nueva solicitud divisional, tal y como se mencionó anteriormente.
- Formato PI02-F05.
- Nuevas fichas de propietario, que incluyen los datos del solicitante, los inventores y el resumen de la solicitud divisional.

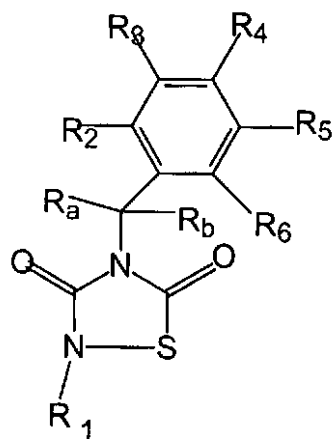
Atentamente,



Juanita Acosta Gómez
c.c. 52618636 de Usaquén
t.p. 79.686 C.S.J.
JAG/amg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)

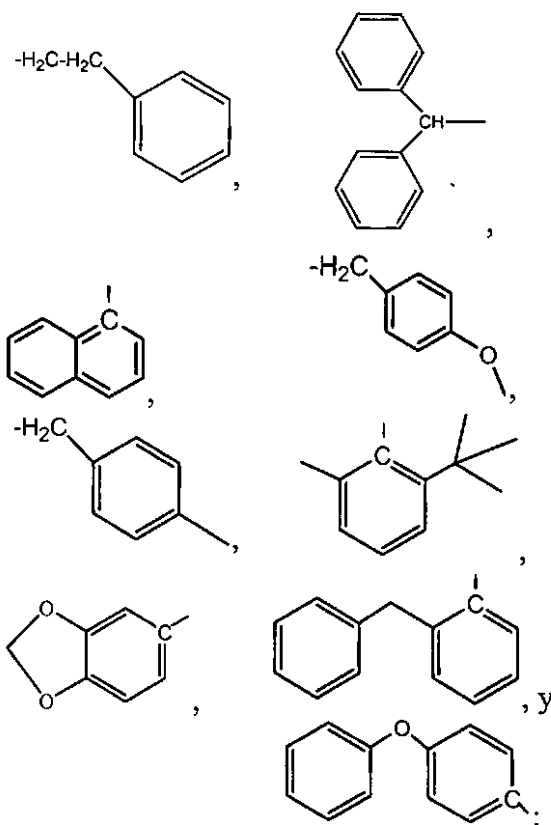


5

Fórmula I

en la cual:

R₁ es un grupo seleccionado entre

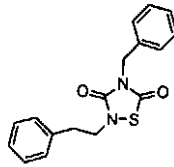


y

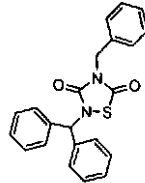
R_a, R_b, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

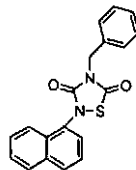
2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



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

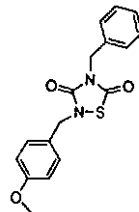


4. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

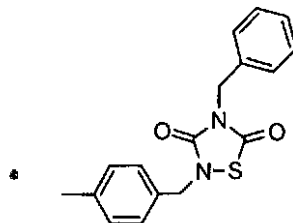


5

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

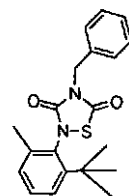


6. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

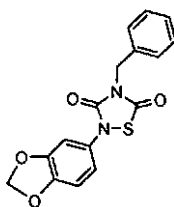


10

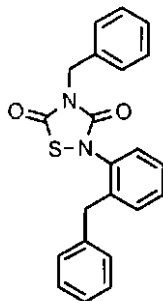
7. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



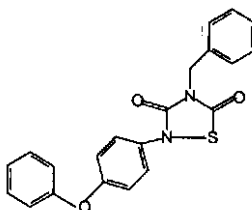
8. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



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

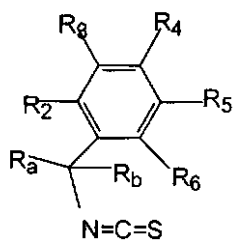


10. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



5

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo como reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende reaccionar un isotiocianato sustituido con bencilo de formula II

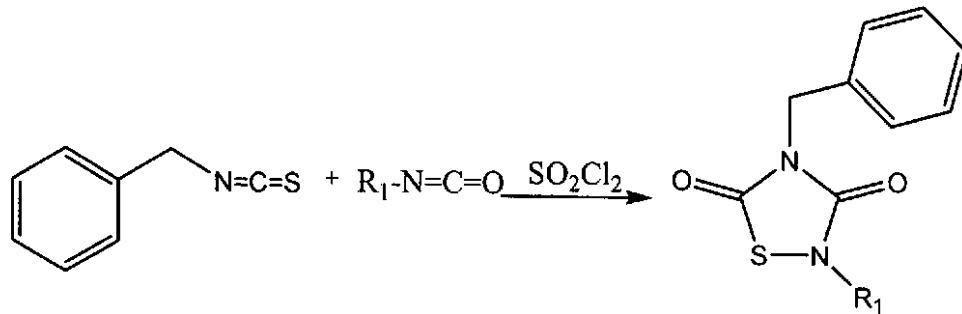


Fórmula II

con un compuesto de fórmula $R_1-N=C=O$, en donde R_a , R_b y R_1-R_6 son tal y como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

15

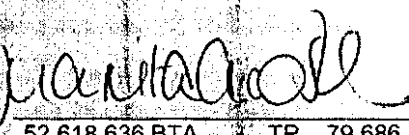
12. Un procedimiento según la reivindicación 11 que comprende la reacción:



donde R_1 es como definido en la reivindicación 1.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

FORMULARIO UNICO DE CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1 SOLICITUD DE: ☐ CONVERSION ☒ DIVISION ☐ FUSION			
☒ PATENTE DE INVENCION ☐ PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD ☐ REGISTRO DE DISEÑO INDUSTRIAL ☐ ESQUEMAS DE TRAZADO PARA CIRCUITOS INTEGRADOS			
2 SOLICITANTE	Nombre: NOSCIRA S.A.		IDENTIFICACION ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☒ Otro Cuál Número: _____
	Dirección: Calle José Abascal número 2, 1ª Planta (28003- Madrid)		
	Nacionalidad o Domicilio: Madrid, España		
	Lugar de Constitución: Madrid, España		
	Teléfono: 3137800 Fax: 3122420		
E-mail: general@cardenasycardenas.com			
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUANITA ACOSTA GOMEZ		IDENTIFICACION ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 52618636 TP. 79686
	Dirección: CRA 7 No. 71 -52 Torre B Piso 9		
	Teléfono: 3137800 Fax: 3122420		
	E-Mail: general@cardenasycardenas.com		
4 CONVERSION Expediente No.: _____ De: _____ A: _____ 5 DIVISION Expediente No.: 06-094.913 No. de divisionales: DOS 6 FUSION Expediente No.: _____ Expediente No.: _____			
7 Comprobante de Pago No.: 11-0019080 Fecha: 02.03.2011			
8 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Copia de la solicitud divisional.			
9 NOMBRE: JUANITA ACOSTA GOMEZ FIRMA:  C.E. 52.618.636 BTA TP. 79.686 CSJ			

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **NOSCIRA S.A.**

(72) Inventor(es) Miguel Medina Padilla, Mercedes Aloriso Cascón, Isabel Dorronsoro Díaz, Ana Martínez Gil, Gema Panizo del Pliego, Ana Fuertes Huerta, María José Pérez Puerto

(74) Apoderado: **JUANITA ACOSTA GOMEZ**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	04075997.9	05.04.2004	EP

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 20.10.2005

Fecha de presentación de la solicitud: 05/04/2004

N° publicación: **WO/2005/097117**

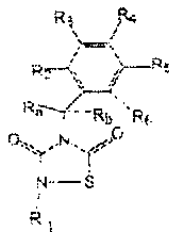
No. de solicitud **PCT/EP2005/003613**

(54) Título: **NUEVAS TIADIAZOLIDINONAS 4 SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE GSK-3B**

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) NOSCIRA S.A.			
(72) Inventor(es) Miguel Medina, Mercedes Alonso Cascón, Isabel Dorronsoro Díaz, Ana Martínez Gil, Gema Panizo del Pliego, Ana Fuertes Huerta, María José Pérez Puerto			
(74) Apoderado: JUANITA ACOSTA GOMEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	EP04075997.9	05.04.2004	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 20.10.2005	
Fecha de presentación de la solicitud: 05.04.2005		No. Publicación WO/2005/097117	
No. de solicitud PCT/EP2005/003613			

(54) Título: **NUEVAS TIADIAZOLIDINONAS 4 SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE GSK-3β**

(57) Resumen:
Se proporcionan compuestos tiadiazolidina de fórmula 1

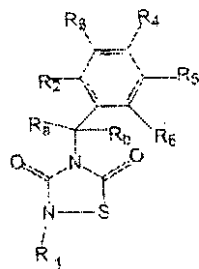


donde R₁ es un grupo orgánico que tiene al menos 8 átomos seleccionados de C u O, el cual no está enlazado directamente con el N a través de un -C(O)- y que comprende al menos un anillo aromático, y sus composiciones farmacéuticas. Estos compuestos son inhibidores de GSK-3 selectivos y han mejorado la biodisponibilidad. Son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por GSK-3, entre otras enfermedad de Alzheimer, Diabetes de tipo II, depresión y daño cerebral.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País EP04075997.9 05.04.2004 UNION EUROPEA		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) NOSCIRA S.A. (72) Inventor(es) Miguel Medina Padilla, Mercedes Alonso Cascón, Isabel Dorronsoro Díaz, Ana Martínez Gil, Gema Panizo del Pliego, Ana Fuertes Huerta, María José Pérez Puerto (74) Apoderado: JUANITA ACOSTA GOMEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05.04.2005 No. de solicitud PCT/EP2005/003613		(87) Publicación internacional Fecha: 20.10.2005 N° publicación: WO/2005/097117	
(54) Titulo: NUEVAS TIADIAZOLIDINONAS 4 SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE GSK-3β			

Resumen:

Se proporcionan compuestos tiadiazolidina de fórmula 1



donde R₁ es un grupo orgánico que tiene al menos 8 átomos seleccionados de C u O, el cual no está enlazado directamente con el N a través de un -C(O)- y que comprende al menos un anillo aromático, y sus composiciones farmacéuticas. Estos compuestos son inhibidores de GSK-3 selectivos y han mejorado la biodisponibilidad. Son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por GSK-3, entre otras enfermedad de Alzheimer, Diabetes de tipo II, depresión y daño cerebral.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0019080

Bogotá D.C., Marzo 02 de 2011 - 15:05:23

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA

NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157704466	02/03/2011	7.610.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNITARIO	VR. CONCEPTO
1	50006-01-00	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	571.000.00	571.000.00
00		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS		571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-094913- -00013-0000

Fecha: 2011-03-03 15:06:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 69CARDENAS & CARDENAS
ABOGADOS

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 2 de 2011 - 15:05:24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0015479
		Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 14:43:54

RECIBIDO DE : DANIEL VAN MEERBEKE	CC 80.870.920
-----------------------------------	---------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157721476	21/02/2011	1.052.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

CARDEN
CARDEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 06-094913- -00013-0000
Fecha: 2011-03-03 15:06:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 69

ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0015480

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 14:43:54

RECIBIDO DE : DANIEL VAN MEERBEKE

CC 80.870.920

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157721476	21/02/2011	1.052.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-094913- -00013-0000

Fecha: 2011-03-03 15:06:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 69

CATEDENAS

ABOGADOS

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 21 de 2011 - 14:43:55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0015481

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 14:43:54

RECIBIDO DE : DANIEL VAN MEERBEKE

CC 80.870.920

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157721476	21/02/2011	1.052.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

CARDENAS & CARDENAS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-094913- -00013-0000

Fecha: 2011-03-03 15:06:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 69

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 21 de 2011 - 14:43:55

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0015482

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 14:43:54

RECIBIDO DE : DANIEL VAN MEERBEKE

CC 80.870.920

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157721476	21/02/2011	1.052.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

CARDENAS & CARDENAS

ABOGADO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-094913- -00013-0000

Fecha: 2011-03-03 15:06:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 69

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 21 de 2011 - 14:43:55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0015483

Bogotá D.C., Febrero 21 de 2011 - 14:43:54

RECIBIDO DE : DANIEL VAN MEERBEKE

CC 80.870.920

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157721476	21/02/2011	1.052.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-094913- -00013-0000

Fecha: 2011-03-03 15:08:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 69

CARDENAS & CARDENAS
ABOGADOS

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 21 de 2011 - 14:43:55



AP
40615

Colom
P100



900761

Juan Ignacio Matilla Sacristán
Notario

SECTOR PINTORES, 33 - Local B - 28014
TRES CANTOS (MADRID)
TEL.: 91 806 27 50 - FAX: 91 806 27 51
notaria@notariatrescantos.com



03/2008



8V0596180



PODER ESPECIAL. -----

NÚMERO MIL QUINIENTOS SETENTA Y NUEVE -----

En Tres Cantos, mi residencia, a veintiseis de
noviembre de dos mil ocho. -----

Ante mí, **JUAN-IGNACIO MATILLA SACRISTAN**, Notario
del Ilustre Colegio de MADRID, -----

-----COMPARECE: -----

DON JUAN ALBERTO VERICAT SAGRISTA mayor de edad,
con domicilio a efectos de la presente en, en
**TRES CANTOS (MADRID-ESPAÑA), AVENIDA DE LA
INDUSTRIA, N° 52;** con D.N.I./N.I.F. 46320973P. ----

INTERVIENE: -----

En nombre y representación de la mercantil
"NOSCIRA, S.A.", -antes **NEUROPHARMA, S.A.**-, de
nacionalidad española, con domicilio en MADRID, C/
JOSE ABASCAL, N.º 2, y N.I.F. número A82681743. ---

Constituida, por tiempo indefinido, -bajo la
denominación de **NEUROPHARMA, S.A.**
escritura otorgada ante el Notario de

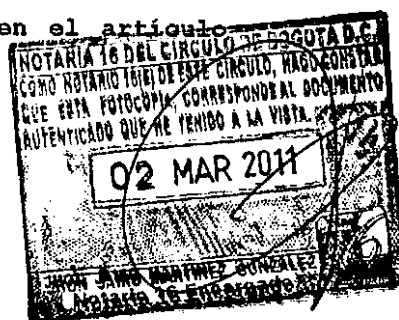


ANTONIO DE LA ESPERANZA RODRIGUEZ, el día diecisiete de mayo de dos mil, bajo el número DOS MIL DOSCIENTOS SIETE; inscrita en el Registro Mercantil de MADRID, al tomo 15485, folio 11, hoja M-260279, inscripción 1. -----

Modificada su denominación por la que actualmente ostenta en virtud de escritura otorgada ante el Notario de Madrid, Don Antonio de la Esperanza Rodriguez, el día 10 de septiembre de 2008, bajo el número 3862 de protocolo, que se inscribió en el Registro Mercantil de Madrid, al tomo 23040, folio 201, hoja M-260279, inscripción 29ª. -----

Se encuentra facultado para esta intervención por apoderamiento conferido a su favor por la representación de la sociedad que no ha sido revocado, según se me asegura, en escritura otorgada ante el Notario de Madrid, Don Antonio de la Esperanza Rodriguez, el día 21 de septiembre de 2006, bajo el número 5452 de protocolo, que se inscribió en el Registro Mercantil de Madrid, al tomo 23040, folio 192, hoja M-260279, inscripción 19ª. -----

De conformidad con lo dispuesto en el artículo



03/2008



8V0596179



98 de la Ley 24/2001 de 27 de diciembre de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social, yo, el Notario, hago constar que he tenido a la vista dichas escrituras de poder y, a mi juicio, las facultades representativas acreditadas son suficientes para el otorgamiento de la presente escritura, puesto que se encuentra expresamente facultado para la operación objeto de la presente; manifestándome su vigencia y que no han variado las circunstancias esenciales de su representada, así como la subsistencia de la Entidad que representa.

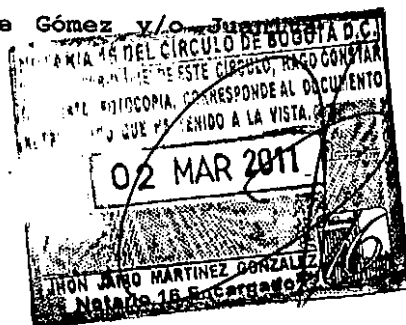
Le identifico por su citado documento de identidad, que me exhibe, y al efecto, -----

OTORGA: -----

Que confiere el poder que se deduce de los siguientes apartados: -----

1.- APODERADOS SOLIDARIOS: -----

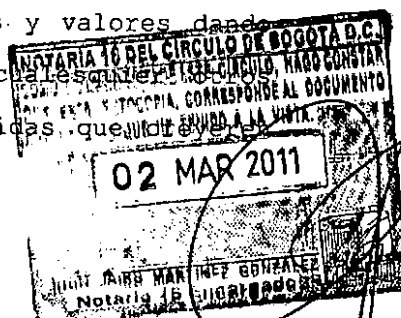
Los doctores Darío Cárdenas Navas y/o Eduardo Cárdenas Caballero y/o Bernardo P. Cárdenas Martínez y/o Luz Helena Adarve Gómez y/o Juan Carlos



Acosta-Gómez y/o Ana María Ruiz Rueda, abogados
titulados de la firma **CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS
PROPIEDAD INTELECTUAL LTDA.**, con domicilio en la
Carrera 7a. No. 71-52, Torre B, Piso 9, de Bogotá,
D.C., Colombia. -----

2.- CONTENIDO DEL PODER: -----

Tramitar conjunta o separadamente ante las
oficinas y autoridades nacionales de Colombia que
correspondan la obtención del registro de marcas,
patentes, modelos de utilidad, diseños y dibujos
industriales, depósitos de nombres comerciales y
enseñas, así como la tramitación de renovaciones,
cesiones, cambios de nombre o domicilio del
titular, renunciaciones y licencias de los mismos,
cancelaciones de marcas, a cuyo efecto les faculta
para dar ante dichas autoridades todos los pasos
necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes,
declaraciones, reclamos, formular descripciones,
enmiendas, oposiciones, observaciones y
apelaciones, abonar todos los impuestos y cuotas y
efectuar todos los demás pagos determinados por la
ley; recibir todos los documentos y valores dando
el descargo respectivo; llenar los formularios y
requisitos y tomar todas las medidas que sean necesarias



03/2008

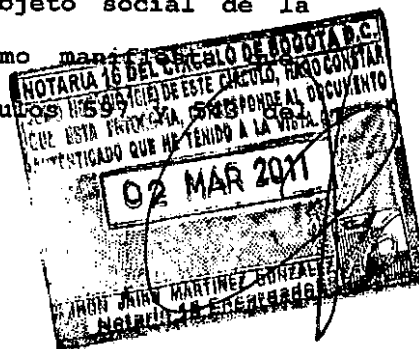


8V0596178



conducentes al resguardo de todos los derechos de propiedad industrial e intelectual de la compañía en caso de producirse infracciones, piratería, oposiciones, juicio de cancelación, nulidad, etc., pasando los antecedentes a los tribunales; quedan facultados para tomar intervención como demandantes o como demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transigir, someter a árbitros, desistir, percibir, apelar y todas las demás facultades legales que resulten necesarias, y por el presente declara desde ahora válido y bueno cuanto dichos apoderados hicieren en su beneficio, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones. -----

Manifiesta el representante que el objeto para el cual este poder se confiere está incluido en aquellos que constituyen el objeto social de la mencionada compañía; y asimismo manifiesta para los efectos de los artículos 359 y 360 del Código de Comercio de Bogotá D.C.



Código de Comercio Colombiano los apoderados quedan facultados para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales. -----

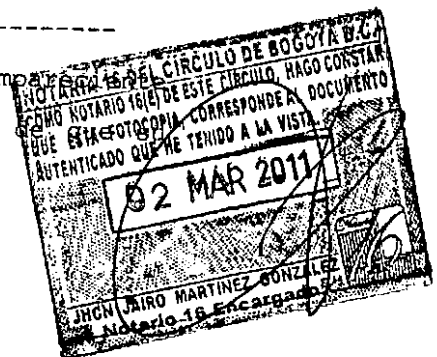
Así lo dice y otorga. -----

Le hago las reservas y advertencias legales. ---

De acuerdo con la L.O. 15/1999, el compareciente acepta la incorporación de sus datos (y la copia de su documento de identidad, en los casos previstos en la Ley) al protocolo notarial y a los ficheros de la Notaría. Se conservarán con carácter confidencial, sin perjuicio de las comunicaciones a las Administraciones Públicas que estipula la Ley y, en su caso, al Notario que suceda al actual en la plaza. La finalidad del tratamiento es formalizar la presente escritura, realizar su facturación y seguimiento posterior y las funciones propias de la actividad notarial. Puede ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en la Notaría autorizante. -----

Leo esta Escritura Pública por su elección, por su renuncia al derecho que le informo tiene para hacerlo por sí, la encuentra conforme, la aprueba y firma.-----

Y yo, el Notario, de identificar al compareciente por su documento de identidad reseñado,



03/2008



8V0596177



consentimiento ha sido libremente prestado, de que este otorgamiento se adecua a la legalidad y a su voluntad debidamente informada y de todo lo demás consignado en este instrumento público, que queda extendido sobre cuatro folios de papel del Timbre del Estado exclusivo para documentos notariales, serie 8V, números 0601741, 0601742, 0601743 y 0601744 DOY FE. -----

SIGUE LA FIRMA DEL COMPARECIENTE.- SIGNADO: JUAN-IGNACIO MATILLA SACRISTAN -RUBRICADOS Y SELLADO. --

APLICACION ARANCEL DISPO. ADICIONAL 3ª LEY 8/89

BASES DE CALCULO::Sin Cuantía

ARANCEL APLICABLE: 1, 4, Nª 8,

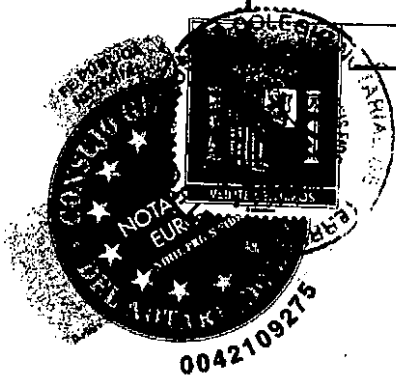
Derechos: 45,79 (7.619 pesetas) Cuota IVA: 7,13 (1.186 pesetas) Total Factura: (52,92 €)

ES COPIA LITERAL de su matriz con la que concuerda fielmente y donde queda anotada. La expido a instancias de la sociedad representada en cuatro folios de papel exclusivo para documentos notariales, serie 8V, números 0596180, 0596179, 0596178 y 0596177. TRES CANTOS, El veintiocho de noviembre de dos mil ocho. DOY FE.-



Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por: *Don Juan Ignacio
Notilla Sacristan*
3. Actuando en calidad de *NOTARIO*
4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría
CERTIFICADO
5. En Madrid 6. El *04 DIC. 2008*
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid
8. Con el número *86156*
9. Sello/timbre: 10. Firma:





NUEVAS TIADIAZOLIDINONAS 4 SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE GSK-

3B

CAMPO DE LA INVENCION

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

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

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

La glucógeno sintasa quinasa - 3 (GSK-3) es una proteína quinasa serina treonina que comprende isoformas α y β , las cuales están codificadas cada una por
 25 genes diferentes ((Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)). La glucógeno sintasa quinasa treonina serina - 3 (GSK-3) cumple una función destacada en varias rutas de señalización mediadas por receptores (Doble, BW, Woodgett, JR *J. Cell Sci.* 2003, 116:1175-1186). La desregulación en estas rutas es considerada como un suceso crucial
 30 en el desarrollo de muchos trastornos prevalentes en humanos, tales como diabetes de tipo II (Kaidanovich O, Eldar-Finkelman H, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2002, 6:555-561). Enfermedad de Alzheimer (Grimes CA, Jope RS, *Prog. Neurobiol.* 2001, 65:391-426), desórdenes del sistema nervioso central tales como trastorno maniaco depresivo y

enfermedades neurodegenerativas, y trastornos inflamatorios crónicos (Hoeflich KP, Luo J, Rubie EA, Tsao MS, Jin O, Woodgett J, *Nature* 2000, 406:86-90). Estas enfermedades podrían estar causadas por, o resultar en, la operación anormal de ciertas rutas de señalización celular en que GSK-3 desempeña un papel.

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

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

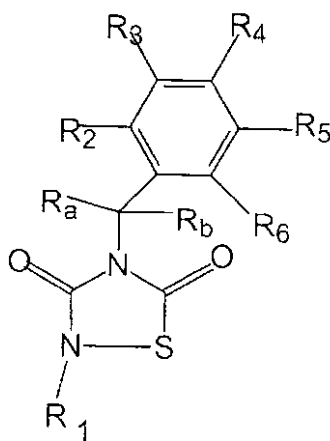
Entre la gran diversidad de estructuras químicas con inhibición de GSK-3 que ya se han encontrado (Dorronsoro, I; Castro, A; Martínez, A *Exp Opin Ther Patents* 2002, 12:1527-1536; Alonso, M. and Martínez, A. *Current Medicinal Chemistry* 2004, 11, 753-761), las tiadiazolidinonas 2,4-disustituidas (TDZD) son presentadas como los primeros inhibidores de GSK-3 ATP no competitivos (Martínez A, Alonso M, Castro A, Pérez C, Moreno F, *J Med Chem*, 2002, 45:1292-1299; WO 01 85685 y US 2003.0195238). Estos compuestos tienen un gran interés porque son selectivos y no
20 presentan inhibición de otras muchas quinasas, tales como PKA, PKC, CK-2 y CDK1/ciclina B. No obstante, las tiadiazolidinonas tienen la tendencia a reaccionar con nucleófilos y esta propiedad podría hacer peligrar su potencial farmacológico.

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

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Aprovechando algunos de nuestros resultados y teorías de modelización molecular, hemos diseñado y sintetizado una segunda generación de tiadiazolidinonas 2.4-disustituidas que son muy estables frente a moléculas biológicas que contengan tilo, tales como glutatión y BSA (albúmina de suero bovino). Sorprendentemente, estos compuestos tienen también un perfil de cualidades como medicamento muy favorable, en particular la biodisponibilidad oral y la penetración de la barrera hematoencefálica.

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



Fórmula (I)

en la cual:

R₁ es un grupo orgánico con al menos 8 átomos seleccionados de C u O, el cual no está enlazado directamente al N a través de un -C(O)- y el cual comprende al menos un anillo aromático:

R_a, R_b, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -COR₇, -C(O)OR₇, -C(O)NR₇R₈, -C=NR₇, -CN, -OR₇, -OC(O)R₇, -S(O)_t-R₇, -NR₇R₈, -NR₇C(O)R₈, -NO₂, -N=CR₇R₈ o halógeno, t es 0, 1, 2 ó 3;

R₇ y R₈ son seleccionados independientemente cada uno de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido

o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, halógeno;

en la cual R_a y R_b pueden formar juntos un grupo $=O$, y en la cual cualquier par $R_a R_2$, $R_2 R_3$, $R_3 R_4$, $R_4 R_5$, $R_5 R_6$, $R_6 R_b$, o $R_7 R_8$ pueden formar juntos un sustituyente cíclico;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato de los mismos.

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

Compuestos preferidos son aquellos en los cuales R_1 tiene un grupo aromático que tiene al menos 10 carbonos aromáticos. Estos compuestos presentan una buena actividad, estabilidad y unión reducida a proteínas plasmáticas como el glutatión y la albúmina.

15 También son preferidos los compuestos en los cuales R_1 tiene un grupo aromático directamente enlazado al N de la tiadiazolidina.

En una realización particular, son preferidos compuestos en los cuales R_1 es un grupo naftilo, más preferiblemente si R_1 es un grupo α -naftilo.

Otra clase preferida de compuestos es aquella en que el sustituyente en posición 4 de la TDZD es un grupo bencilo no sustituido.
20

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

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

Alternativamente, la invención también se refiere a un método de
30 tratamiento de una enfermedad o condición mediada por GSK-3 que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal y como definido arriba, o una sal, prodroga o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, a un paciente que lo necesite.

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

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) mediante reacción de un bencil isotiocianato apropiado con un isocianato de fórmula $R_1-N=C=O$.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

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

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

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

“Alcóxicarbonilo” se refiere a un radical de fórmula $-C(O)OR_a$ donde R_a es un radical alquilo tal y como definido arriba, por ejemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, etc.

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

“Amino” se refiere a un radical de fórmula $-NH_2$, $-NHR_a$ o $-NR_aR_b$, donde R_a y R_b son tal y como definidos arriba.

heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano.

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

30 A no ser que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también pretenden incluir compuestos que se diferencian únicamente por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que presentan las presentes estructuras, excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio,

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

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

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

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

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

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

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

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

“Heterociclo” se refiere a un radical heterociclilo. El heterociclo se refiere a un anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno, y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para el fin de la presente invención, el heterociclo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, el cual puede incluir sistemas anulares fusionados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical

o el reemplazo de un carbono por un átomo enriquecido ^{13}C o ^{14}C o un nitrógeno enriquecido ^{15}N , están dentro del alcance de esta invención.

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

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

Derivados o prodrogas especialmente preferidas son aquellas que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando estos compuestos son administrados al paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea absorbido más rápidamente a la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) respecto al compuesto inicial.

Cualquier compuesto que es una prodroga de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. El término "prodroga" se utiliza en su significado más amplio y abarca aquellos derivados que son convertidos in vivo a los compuestos de la invención. Tales derivados serían evidentes para un experto medio en la materia, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfatos, ésteres de sales sulfonato de metales, carbamatos, y amidas. Ejemplos de métodos conocidos para producir una prodroga de un compuesto activo dado son conocidos por el experto medio en la materia y pueden encontrarse por ejemplo en Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drugdesign and Discovery" Taylor & Francis (April 2002).

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

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

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

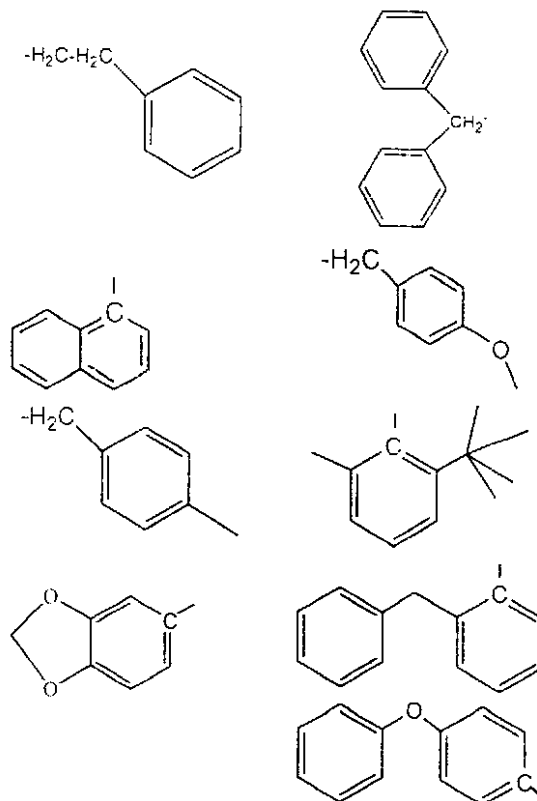
Hemos encontrado que los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores selectivos de GSK-3 (no muestran inhibición de otras quinasas) y adicionalmente

presentan buenas propiedades farmacológicas, las cuales los hacen adecuados para el desarrollo de fármacos. De hecho, mediante la selección del tamaño y de las características químicas de los sustituyentes en el anillo TDZD, hemos obtenido compuestos que son muy estables frente a moléculas plasmáticas tales como glutatión y BSA, y han mostrado una buena biodisponibilidad oral y penetración de la barrera hemática.

R_1 comprende un grupo aromático, esto mejora las propiedades de estabilidad. En una realización, R_1 tiene al menos 10 carbonos aromáticos. Alternativamente, se obtienen buenos compuestos con grupos donadores de electrones en el anillo aromático tales como alcoxilo o metilendioxi.

A pesar de que R_1 puede estar enlazado a la TDZD a través de cualquier grupo, siempre y cuando no sea $-C(O)-$ (debido a la degradación y poca estabilidad en plasma), se prefiere que el grupo aromático esté directamente enlazado al N de la TDZD.

Substituyentes representativos que pueden emplearse como R_1 son los siguientes:

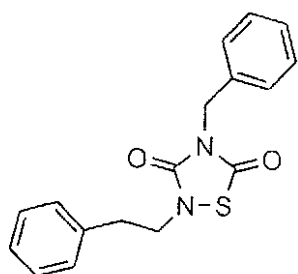


Se han obtenido muy buenos resultados de estabilidad y biodisponibilidad *in vivo* con un grupo aromático voluminoso tal como naftilo. En particular, alfa-naftilo ha proporcionado buenos resultados. Cuando R_1 es alfa-naftilo, se prefiere que sea un alfa-naftilo no sustituido.

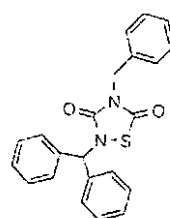
- 5 En referencia al sustituyente en posición 4 de la TDZD, se prefiere que R_a y R_b sean H.

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

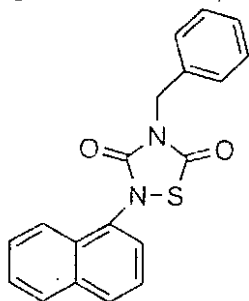
- 10 Más preferiblemente el sustituyente en posición 4 es bencilo no sustituido.
Compuestos representativos de la invención son los siguientes:



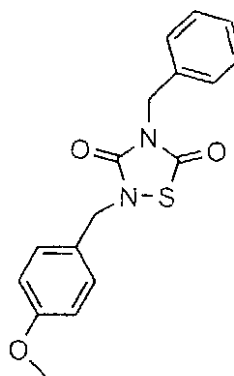
4-bencil-2-fenil-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



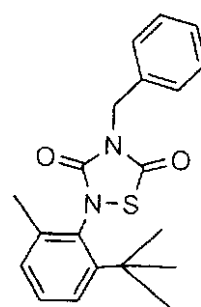
4-bencil-2-difenilmetil-1,2,4-
tiadiazolidin-3,5-diona



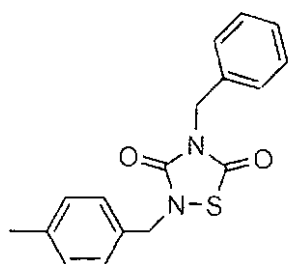
4-bencil-2-naftalen-1-il-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



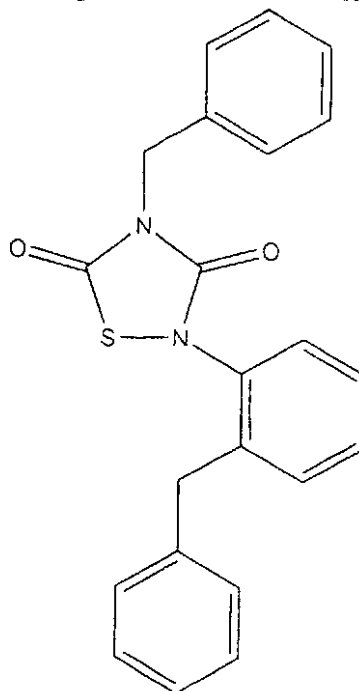
4-bencil-2-(4-metoxi-bencil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



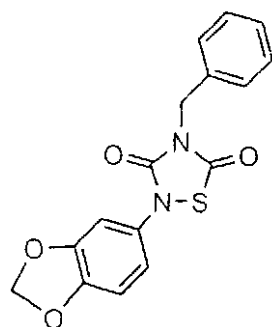
4-bencil-2-(2-*tert*-butil-6-metil-fenil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



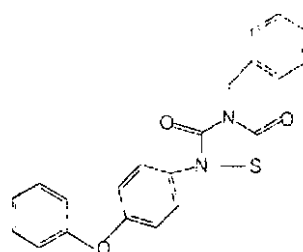
4-bencil-2-(4-metil-bencil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



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



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



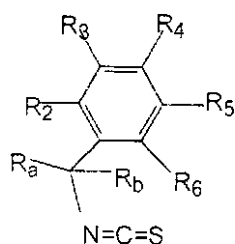
4-bencil-2-(4-fenoxi-fenil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona

y sus sales, prodrogas y solvatos.

Los compuestos de fórmula (I) definidos arriba pueden ser obtenidos mediante procedimientos sintéticos disponibles. Algunos ejemplos de estos

procedimientos están descritos en WO 01/85685 y US2003/0195238 y referencias incluidas en estos documentos. El contenido de estos documentos es incorporado en su totalidad a este documento mediante referencia.

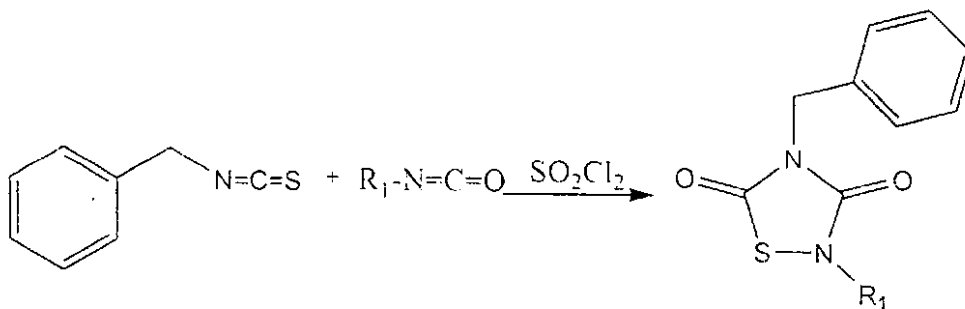
Por lo tanto, según otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, como reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende reaccionar un isotiocianato bencil sustituido de fórmula (II)



Fórmula (II)

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

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



Esquema 1

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

Por ejemplo, el cloruro de sulfurilo es adicionado gota a gota con agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, preferiblemente a baja temperatura, preferiblemente a

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

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

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

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

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

Los términos "enfermedad mediada por GSK-3" o "condición mediada por GSK-3", tal y como usado en el presente documento, significan cualquier enfermedad u otra condición o estado dañinos en que se sabe que GSK-3 interpreta un papel. Tales enfermedades o condiciones incluyen. sin limitación. diabetes. condiciones asociadas con diabetes. condiciones neurodegenerativas crónicas incluyendo demencias tales como Enfermedad de Alzheimer. Enfermedad de Parkinson. Parálisis supranuclear progresiva. panencefalitis esclerosante subaguda. parkinsonismo postencefalítico. encefalitis pugilística. complejo parkinsonismo-demencia de Guam. Enfermedad de Pick. degeneración corticobasal. demencia frontotemporal. Enfermedad de Huntington.

demencia asociada a SIDA, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis múltiple o enfermedades neurotraumáticas tales como apoplejía aguda, epilepsia, desorden del estado anímico, tales como depresión, esquizofrenia y desórdenes bipolares, promoción de la recuperación funcional post-apoplejía, hemorragia cerebral (por ejemplo, debido a una angiopatía amiloide cerebral), pérdida del cabello, obesidad, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipertensión, síndrome del ovario poliquístico, Síndrome X, isquemia, daño cerebral, especialmente daño cerebral traumático, cáncer, leucopenia, Síndrome de Down, Enfermedad de Cuerpos de Lewy, inflamación, enfermedades inflamatorias crónicas, cáncer y enfermedades hiperproliferativas tales como hiperplasias e inmunodeficiencia.

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

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

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

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

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

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

glicolato o celulosa microcristalina; o agentes humectantes tales como lauril sulfato de sodio.

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

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

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

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

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

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

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

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

EJEMPLOS

Síntesis de compuestos

Procedimiento experimental general

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

Ejemplo 1

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

Reactivos: Bencil-isotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), fenetilisocianato (6.5 mmol, 0.89 mL) y SO_2Cl_2 (6.5 mmol, 0.52 mL) en dietil éter (25 mL).

Aislamiento: evaporación del disolvente.

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

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

^1H -RMN (CDCl_3): 2.9 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J=7.2$ Hz); 3.9 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $J=7.2$ Hz); 4.8 (s, 2H, CH_2Ph); 7.2-7.4 (m, 10 H, arom)

10 ^{13}C -RMN (CDCl_3): 34.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 46.2 (CH_2Ph); 126.9; 128.5; 128.6; 136.6 (C arom CH_2Ph); 128.1; 128.6; 128.6; 135.0 (C arom $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 152.6 (3-C=O); 165.6 (5-C=O).

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

15 Ejemplo 2

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

Reactivos: Bencil-isotiocianato (13 mmol, 1.72 mL), 1-naftil-isocianato (13 mmol, 1.9 mL) y SO_2Cl_2 (13 mmol, 1.04 mL) en hexano (50 mL).

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

20 Purificación: recristalización a partir de EtOH.

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

pf (punto de fusión)= 150 °C

^1H -RMN (CDCl_3): 4.9 (s, 2H, CH_2Ph); 7.3-7.9 (m, 12H, arom.)

25 ^{13}C -RMN (CDCl_3): 46.5 (CH_2Ph); 128.3; 128.6; 129.0; 135.0 (C arom. *Ph*); 122.0; 125.3; 126.8; 127.2; 127.5; 128.5; 130.8; 134.4 (C arom, naftil); 152.2 (3-C=O); 165.9 (5-C=O).

Anal ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), C, H, N, S.

30 Ejemplo 3 (comparativo)

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

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

Aislamiento: evaporación del disolvente.

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

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

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

5 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 29.9; 30.0; 35.9; 41.0; 60.0 (C adamantilo); 45.3 (CH_2Ph); 127.8; 128.5; 128.6; 135.4 (C arom).

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

Ejemplo 4

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

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

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

Purificación: recristalización a partir de MeOH.

15 Rendimiento: 0.95 g (48%), sólido amarillo.
 $pf=69.1\text{ }^{\circ}\text{C}$

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

20 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 21.3 (CH_3); 45.9 (CH_2Ph); 48.5 (CH_2Ph); 128.1; 128.6; 128.7; 135.0 (C arom); 128.4; 129.5; 131.1; 138.6 (C arom); 152.8 (3-C=O); 165.7 (5-C=O).

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

Ejemplo 5

25 4-Bencil 2-((3,4-metilendioxi)fenil) -[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (5)

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

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

Purificación: recristalización a partir de MeOH.

30 Rendimiento: 1.4 g (66%). sólido blanco.
 $pf=126.5\text{ }^{\circ}\text{C}$

^1H -RMN (CDCl_3): 4.9 (s, 2H, CH_2Ph); 6.0 (s, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$); 6.7-7.0 (m, 3H, arom); 7.5-7.5 (m, 5H, arom)

^{13}C -RMN (CDCl_3): 46.2 (CH_2Ph); 128.2; 128.6; 129.0; 134.9 (C arom); 101.8 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$); 106.4; 108.3; 118.2; 129.0; 148.1; 146.8 (C arom); 151.2 (3- $\text{C}=\text{O}$); 164.9 (5- $\text{C}=\text{O}$)

5 Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$). C, H, N, S.

Ejemplo 6

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

10 Reactivos: Bencilisotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), difenilmetil-isocianato (6.5 mmol, 1.23 mL) y SO_2Cl_2 (6.5 mmol, 0.52 mL) en dietil éter (25 mL).

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

Purificación: recristalización a partir de MeOH.

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

pf=111.5 °C

15

^1H -RMN (CDCl_3): 4.85 (s, 2H, CH_2Ph); 6.8 (s, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}-\text{Ph}$); 7.2-7.4 (m, 15 H, arom)

^{13}C -RMN (CDCl_3): 45.9 (CH_2Ph); 61.6 ($\text{Ph}-\text{CH}-\text{Ph}$); 128.0; 128.6; 128.7; 135.0 (C arom); 128.1; 128.5; 128.5; 137.5 (2xPh); 152.6 (3- $\text{C}=\text{O}$); 165.8 (5- $\text{C}=\text{O}$)

Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$). C, H, N, S.

20

Ejemplo 7

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

Reactivos: Bencilisotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), *p*-metoxibencil-isocianato (6.5 mmol, 0.92 mL) y SO_2Cl_2 (6.5 mmol, 0.52 mL) en dietil éter (25 mL).

25 Aislamiento: evaporación del disolvente.

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

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

pf=86.4 °C

30 ^1H -RMN (CDCl_3): 3.8 (s, 3H, CH_3); 4.7 (s, 2H, $\text{C}/\text{I}_2-\text{Ph}-\text{OMe}$); 4.8(s, 2H, $\text{C}/\text{I}_2-\text{Ph}$); 7.2-7.4 (m, 5H, arom); 6.8 (d, 2H, $J=8.6$ Hz); 7.2 (d, 2H, $J=8.6$ Hz)(Arom)

^{13}C -RMN (CDCl_3): 45.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 48.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph-OMe}$); 55.2 (O-CH_3); 128.0; 129.8; 128.4; 135.0 (C arom-Ph); 126.2; 128.5; 114.2; 159.7 (C arom Ph-OMe); 152.7 (3-C=O); 165.6 (5-C=O).

Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$). C, H, N, S.

5

Ejemplo 8

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

Reactivos: Bencilisotiocianato (3.5 mmol, 0.45 mL), 2-*tert*-butil-6-metilisocianato (3.5 mmol, 662.5 mg) y SO_2Cl_2 (3.5 mmol, 0.25 mL) en dietil éter (15 mL).

10 Aislamiento: evaporación del disolvente.

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

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

pf= 89.8 °C

15 ^1H -RMN (CDCl_3): 1.4 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.1 (s, 3H, CH_3); 4.9 (2d, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$, $J=6.3$ Hz); 7.1-7.5 (m, 8H, arom)

^{13}C -RMN (CDCl_3): 17.8 (CH_3); 31.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 35.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 46.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 126.1; 128.6; 128.5; 135.1 (C arom-Bn); 131.5; 150.4; 139.4; 128.1; 129.5; 129.9 (C arom-Ph); 152.4 (3-C=O); 165.7 (5-C=O)

20 Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$). C, H, N, S.

Ejemplo 9

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

Reactivos: Bencilisotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), 2-bencilfenil-isocianato (6.5 mmol, 0.82 mL) y SO_2Cl_2 (6.5 mmol, 0.5 mL) en dietil éter (25 mL).

25

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

Purificación: recristalización a partir de EtOH

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

pf= 154.9 °C

30

^1H -RMN (CDCl_3): 3.9 (s, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-Ph}$); 4.86 (s, 2H, CH_2Ph); 6.9-7.5 (m, 14 H, arom)

^{13}C -RMN (CDCl_3): 38.1 (Ph-CH₂-Ph); 46.1(CH₂-Ph); 135.1; 128.5; 128.6; 129.2 (C-Bn); 138.9; 129.9; 131.6; 128.4; 127.9; 133.1 (*Ph*-CH₂-Ph); 140.9; 128.7; 128.6; 126.4 (Ph-CH₂-*Ph*); 151.2 (3-C=O); 166.0 (5-C=O)

Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$). C, H, N, S.

5

Ejemplo 10

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

Reactivos: Bencilisotiocianato (13 mmol, 1.6 mL), 4-fenoxifenil-isocianato (13 mmol, 2.3 mL) y SO_2Cl_2 (13 mmol, 1 mL) en dietil éter (50 mL).

10 Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

Purificación: recristalización a partir de EtOH.

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

pf=88.8 °C

15 ^1H -RMN (CDCl_3): 4.92 (s, 2H, CH₂Ph); 7.0-7.6 (m, 14 H, arom)

^{13}C -RMN (CDCl_3): 46.1 (CH₂Ph); 134.9; 128.7; 129.1; 128.3 (CH₂-*Ph*); 130.1; 125.7; 119.2; 156.3 (*Ph*-O-Ph); 156.3; 119.1; 129.8; 123.8 (Ph-O-*Ph*); 151.1 (3-C=O); 165.0 (5-C=O)

Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$). C, H, N, S.

20

Métodos Biológicos

Ejemplo 11

25

Inhibición de GSK-3 β

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

30

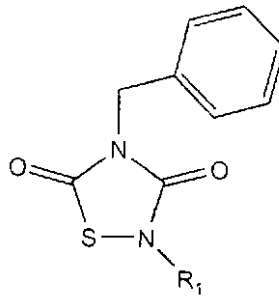
La Glucógeno Sintasa Quinasa 3 β recombinante humana se ensayó en MOPS 8 mM pH 7.3, EDTA 0.2 mM, MgCl_2 10 mM y ortovanadato de sodio 0.25 mM en presencia de 62.5 μM de péptido GS2 (sustrato específico de la enzima), 0.5 μCi γ -

³³P-ATP y ATP no marcado a una concentración final de 12.5 µM. El volumen final de ensayo fue de 20 µl. Después de incubar durante 30 minutos a 30 °C, se pipetearon alícuotas de 15 µl sobre papeles de fosfoclulosa P81. Los filtros se lavaron cuatro veces durante al menos 10 minutos, y se contaron con 1.5 ml de mezcla de centelleo en un contador de centelleo.

Los valores IC₅₀ de los compuestos fueron calculados analizando las curvas de inhibición mediante regresión no lineal empleando GraphPad Prism.

Los valores IC₅₀ (concentración a la cual se muestra un 50 % de inhibición de la enzima) están recogidos en la tabla 1.

Tabla 1.- valores IC₅₀



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

Ejemplo 12

5 Unión a GSH v BSA

Preparación de muestras

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

Métodos cromatográficos

Se realizó un HPLC con una columna Symmetry C18 (2.1x150mm, 3.5μm) empleando un módulo de separación Waters Alliance 2695 provisto de un detector de fotodiodos 2996 y un espectrómetro de masas ZQ2000 empleado para la separación analítica y para la determinación de UV y masa. El gradiente empleado para la elución fue:

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

Flujo: 0.25 mL/min; temp: 30°C;

5 Detección: 250 nm;

Volumen de Inyección: 10 µL

Los resultados están recogidos en la Tabla 2.

10

Tabla 2

COMPUESTO	% COMPUESTO NO UNIDO	
	GLUTATIÓN	ALBÚMINA
1	34.7	80.2
2	95.0	98.0
3 (COMPARATIVO)	15.0	54.0
4	32.3	67.2
5	72.0	65.5
6	52.0	84.0
7	31.0	68.3
8	59.4	62.3
9	71.7	91.4
10	100.0	98.9

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

Los datos son claramente mejores que aquellos de los anteriores compuestos TDZD. De hecho, la 2,4-dibencil-1,2,4-tiadiazolidin-3,5-diona con un sustituyente menor en la posición 2 de la tiadiazolidinona proporciona un valor de 17.1 en el ensayo de glutatión y 57.0 en el ensayo de albúmina, mucho menor que por ejemplo el presente compuesto 4 que tiene un grupo metilo adicional, y en el intervalo del ejemplo comparativo 3 que no tiene ningún anillo aromático. Y el compuesto con R_1 =benzoilo se descompone durante los ensayos, actuando mucho peor que los compuestos de fórmula 1.

Ejemplo 13

20 Permeación cerebral después de la administración oral e intravenosa

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

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

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

El compuesto 2 fue formulado en 10,0% PEG400, 10,9% de cremofor en agua bidestilada. La ruta de administración fue una única administración oral a 20 g/kg (10 mL/kg) y una única administración intravenosa a 2mg/kg (10 mL/kg). Se realizó un

experimento adicional a 200 mg/kg por la vía oral solamente para determinar la proporcionalidad de la absorción.

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

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

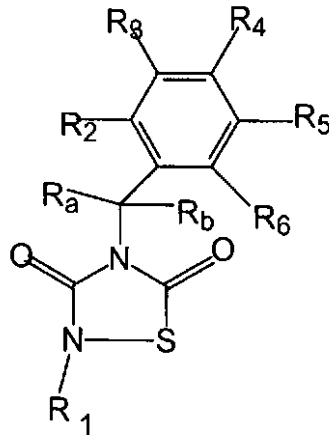
Tabla 3

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

El compuesto 2 es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal después de su administración oral. Se encontró una vida media de 6 horas después de una administración oral de 20 mg/kg. El compuesto 2 mostró una biodisponibilidad del 31.78%. Los niveles del compuesto 2 fueron detectados en el cerebro, tanto después de su administración oral como intravenosa. Esto muestra que los compuestos de la fórmula (I) superior tienen buenas propiedades de biodisponibilidad y son adecuados para su desarrollo como medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por GSK-3.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)

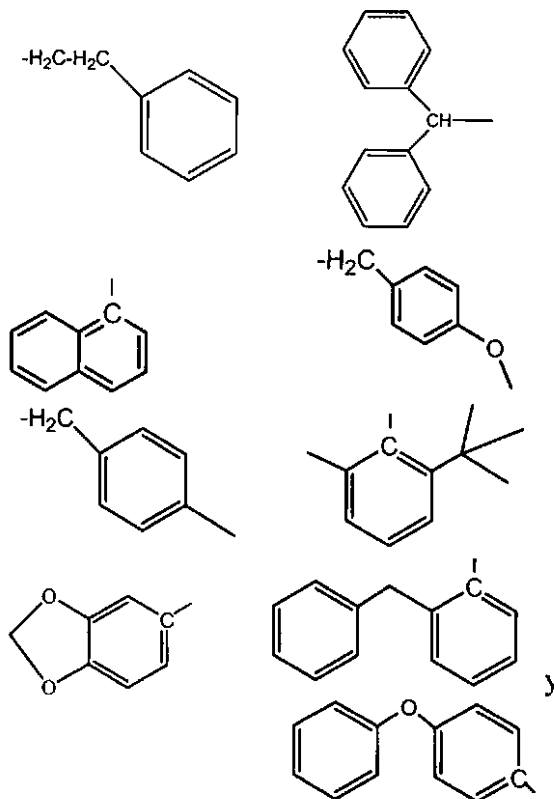


5

Fórmula I

en la cual:

R₁ es un grupo seleccionado entre



R_a y R_b son hidrógeno;

- 10 R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo que tiene de uno a ocho átomos de carbono sustituido o no sustituido, -COR₇, -C(O)OR₇, -CN, -OR₇, -NR₇R₈, -NO₂ y halógeno,

R₇ y R₈ son seleccionados independientemente cada uno de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido que tiene de uno a ocho átomos de carbono;

en donde las referencias a grupos substituidos se refieren a la unidad especificada que puede estar substituida en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, hidroxilo, y nitro;

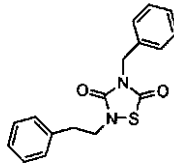
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Con la condición de que R_a , R_b , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no sean todos hidrógeno.

- 10 2. Un compuesto según la reivindicación 1 donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo que tiene de uno a ocho átomos de carbono substituido o no substituido, -OH, NH_2 , o halógeno.

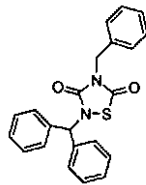
3. Un compuesto según la reivindicación 2, donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 son H.

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

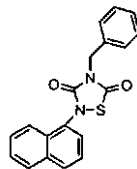


15

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

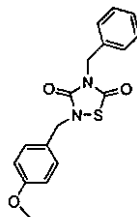


6. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

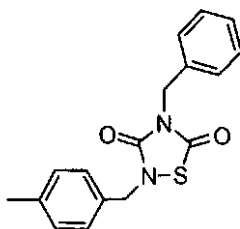


20

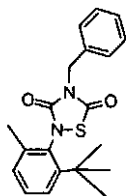
7. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



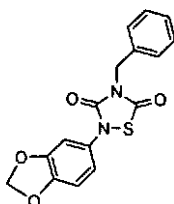
8. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



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

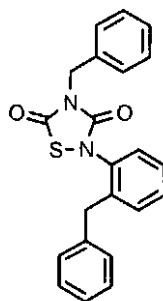


10. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

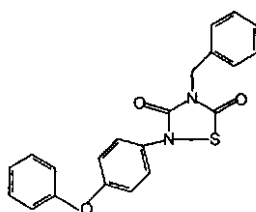


5

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

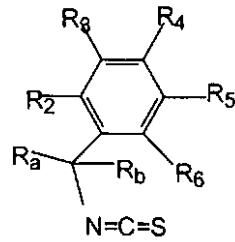


12. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



10

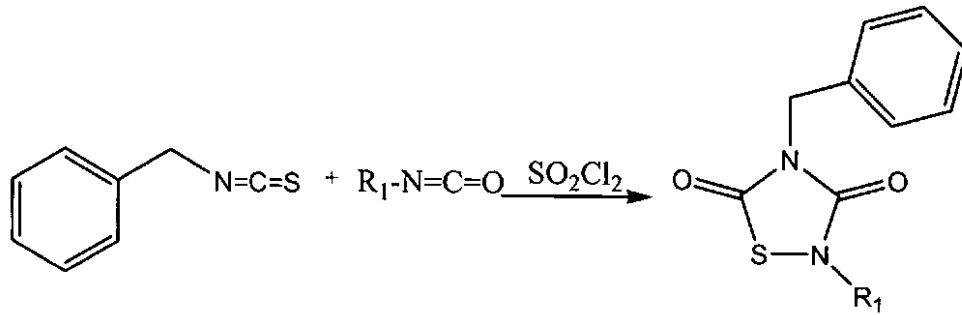
13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo como reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende reaccionar un isotiocianato sustituido con bencilo de formula II

**Fórmula II**

con un compuesto de fórmula $R_1-N=C=O$, en donde R_a , R_b y R_1-R_6 son tal y como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

5

14. Un procedimiento según la reivindicación 13 que comprende la reacción:



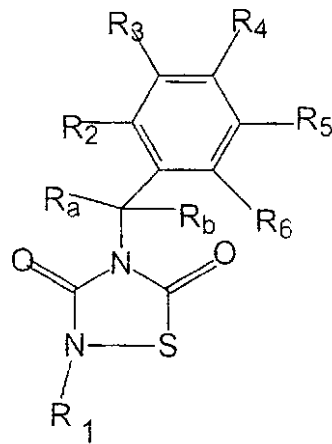
donde R_1 es como definido en la reivindicación 1.

10

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Resumen

Se proporcionan compuestos tiadiazolidina de fórmula I



Fórmula (I)

- 5 donde R₁ es un grupo orgánico que tiene al menos 8 átomos seleccionados de C u O, el cual no está enlazado directamente con el N a través de un -C(O)- y que comprende al menos un anillo aromático, y sus composiciones farmacéuticas. Estos compuestos son inhibidores de GSK-3 selectivos y han mejorado la biodisponibilidad. Son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por GSK-3, entre otras Enfermedad de
- 10 Alzheimer, Diabetes de tipo II, depresión y daño cerebral.

