

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT

EXPEDIENTE N°

06-94913

TITULO: INHIBIDORES DE GSK-3

CLASIFICACION INTERNACIONAL: _____

SOLICITANTE: NEUROPHARMA, S.A.

DOMICILIO: MADRID, ESPAÑA

APODERADO: DARIO CARDENAS NAVAS

BOGOTÁ, D.C. _____

PETITORIO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIASUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094913- -00000-0000
Fec: 2005-09-21 12:59:37 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 31FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

5/11/06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NEUROPHARMA, S.A.

Dirección: Avenida de la Industria, 52 28760 Tres Cantos,
Madrid, España

Nacionalidad o Domicilio: MADRID, ESPAÑA

Lugar de Constitución: MADRID, ESPAÑA

Teléfono: 3123600 Fax: 3122410

E-mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☒Cual _____
Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DARIO CARDENAS NAVAS

Dirección: Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9

Teléfono: 3123600 Fax: 3122410

E-Mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Cual _____
No 17.066.629 TP 1250

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre:

1. Miguel Medina Padilla
2. Mercedes Alonso Cascón -
3. Isabel Dorronsoro Díaz -
4. Ana Martínez Gil -
5. Gema Panizo del Pliego
6. Ana Fuertes Huerta
7. María José Pérez Puerto -

Dirección:

1. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
2. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
3. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
4. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
5. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
6. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
7. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España

Nacionalidad o Domicilio:

1. Madrid, España
2. Madrid, España
3. Madrid, España
4. Madrid, España
5. Madrid, España
6. Madrid, España
7. Madrid, España

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/003613 Fecha Abril 5, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/097117 Fecha Octubre 5, 2005

⑥ Título(54): INHIBIDORES DE GSK-3

⑦ Clasificación Internacional (51): A61K 31/433, C07D 283/08, A19/04,
A61P 25/28, 3/10

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

UNIÓN
EUROPEA

(32) Fecha

ABRIL 5, 2004

(31) N° de Solicitud

EP04075997.9

9 Comprobante de Pago No.:

06-70.770

Fecha

Sept 13, 2006

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros.

11 FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la Concesión de la patente,

NOMBRE:

DARIO CARDENAS NAVAS

FIRMA:

C.C.

17.066.629 BTA

TP.

1.250 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094913-00000-0000
Fec: 2006-09-21 12:58:37 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/IN
Evo: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 70,770
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Yr. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.I.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45314023	13/09/2006	6,440,000.00

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

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECEIVED
SEP 21 2006
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. INHIBIDORES DE GSK-3

4

PCT/EP2005/003613

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ARIAS SANZ, Juan
ABG Patentes, S.L.
Orense, 68 7th floor
E-28020 Madrid
Spain

Date of mailing (day/month/year)
25 May 2005 (25.05.2005)

Applicant's or agent's file reference
P1087PC00

International application No.
PCT/EP2005/003613

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
04 April 2005 (04.04.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

PANIZO DEL PRIEGO, Gema
Avda. de la Industria, 52
E-28760 Tres Cantos - Madrid
Spain

State of Nationality
ES

State of Residence
ES

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

PANIZO DEL PLIEGO, Gema
Avda. de la Industria, 52
E-28760 Tres Cantos - Madrid
Spain

State of Nationality
ES

State of Residence
ES

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

David MALEK

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Telephone No. (41-22) 338 9986

4

INHIBIDORES DE GSK-3

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA 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 que ha sido objeto de extensos estudios son las proteína quinasas. Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por procesos mediados por proteína quinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, Enfermedad de Alzheimer o enfermedades hormonales. Por consiguiente, ha habido un esfuerzo substancial en química médica para encontrar inhibidores de proteína quinasas que sean efectivos como agentes terapéuticos.

La glucógeno sintasa quinasa - 3 (GSK-3) es una proteína quinasa serina treonina que comprende isoformas α y β , las cuales están codificadas cada una por genes diferentes ((Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, *Curr. 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 en el desarrollo de muchos trastornos prevalentes en humanos, tales como diabetes de tipo II (Kaidanovich O, Eldar-Finkelman H, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2002, 6:555-561), Enfermedad de Alzheimer (Grimes CA, Jope RS, *Prog.Neurobiol.* 2001, 65:391-426), desórdenes del sistema nervioso central tales como trastorno maniaco depresivo y

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

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, 10 c-Myc, c-Myb, CREB, y CEPB α . Estas diversas dianas proteicas implican GSK-3 en muchos aspectos del metabolismo, la proliferación, la diferenciación y el desarrollo celulares.

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

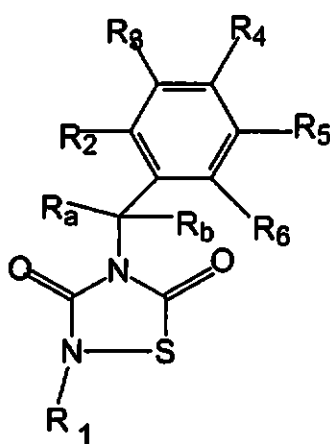
Entre la gran diversidad de estructuras químicas con inhibición de GSK-3 que ya se han encontrado (Dorronsoro, I; Castro, A; Martinez, A *Exp Opin Ther Patents* 2002, 12:1527-1536; Alonso, M. and Martínez, A. *Current Medicinal Chemistry* 2004, 11, 753-761), las tiadiazolidinonas 2,4-disustituidas (TDZD) son presentadas como los 20 primeros inhibidores de GSK-3 ATP no competitivos (Martinez A, Alonso M, Castro A, Perez C, Moreno F, *J Med Chem*, 2002, 45:1292-1299; WO 01 85685 y US 2003/0195238). Estos compuestos tienen un gran interés porque son selectivos y no presentan inhibición de otras muchas quinasas, tales como PKA, PKC, CK-2 y 25 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 30 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-disustituídas 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 medicamento.

10

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 formulación es oral.

25

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 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.

30

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, alcoxicarbonilo, 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.

“Alcoxicarbonilo” 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 metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, 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.

“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 hidroxii, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo y alcoxycarbonilo, 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, hidroxii, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxi y alcoxycarbonilo.

“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

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,

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.

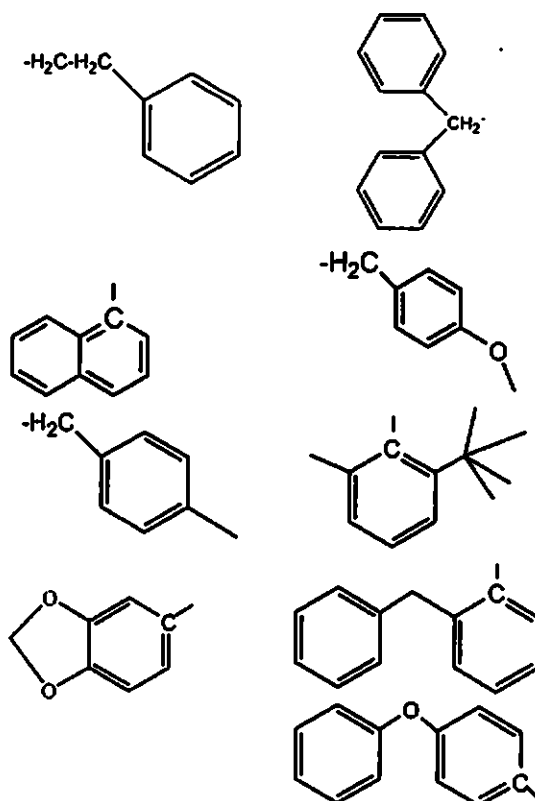
Hemos encontrado que los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores selectivos de GSK-3 (no muestran inhibición de otras quinasas) y adicionalmente

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:



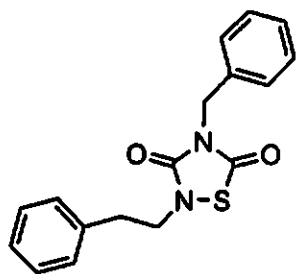
Se han obtenido muy buenos resultados de estabilidad y biodisponibilidad *in vivo* con un grupo aromático voluminoso tal como naftilo. En particular, alfa-naftilo ha proporcionado buenos resultados. Cuando R_1 es alfa-naftilo, se prefiere que sea un alfa-naftilo no sustituido.

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

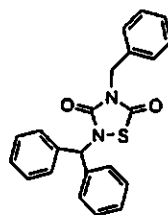
En otra realización, se prefiere que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 se seleccionen independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, COR_7 , $-C(O)OR_7$, $-OR_7$, $-NR_7R_8$, o halógeno.

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

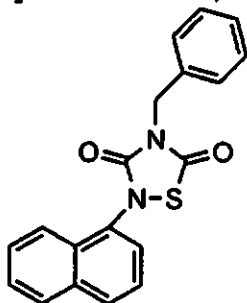
Compuestos representativos de la invención son los siguientes:



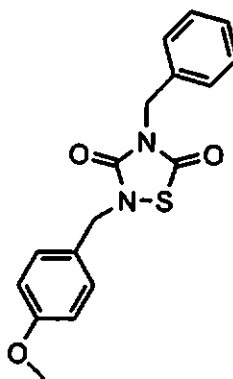
4-bencil-2-fenil-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



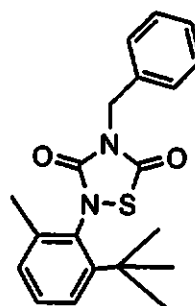
4-bencil-2-difenilmetil-1,2,4-
tiadiazolidin-3,5-diona



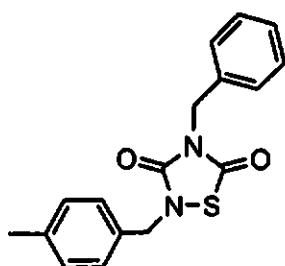
4-bencil-2-naftalén-1-il-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



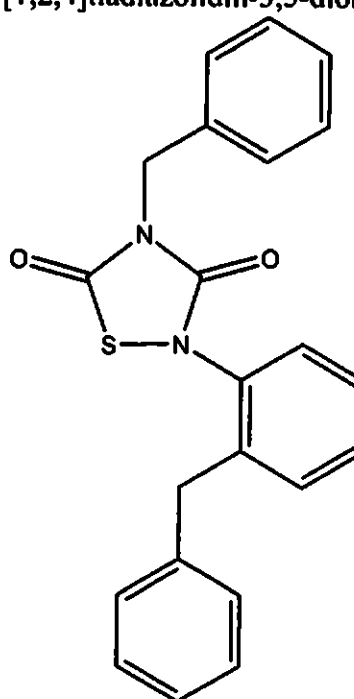
4-bencil-2-(4-metoxi-bencil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



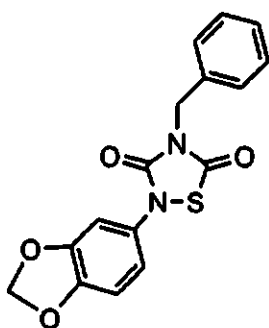
4-bencil-2-(2-*tert*-butil-6-metil-fenil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



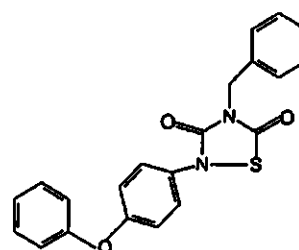
4-bencil-2-(4-metil-bencil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



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



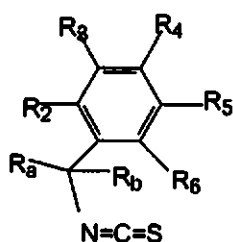
4-bencil-2-(4-fenoxi-fenil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona

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.

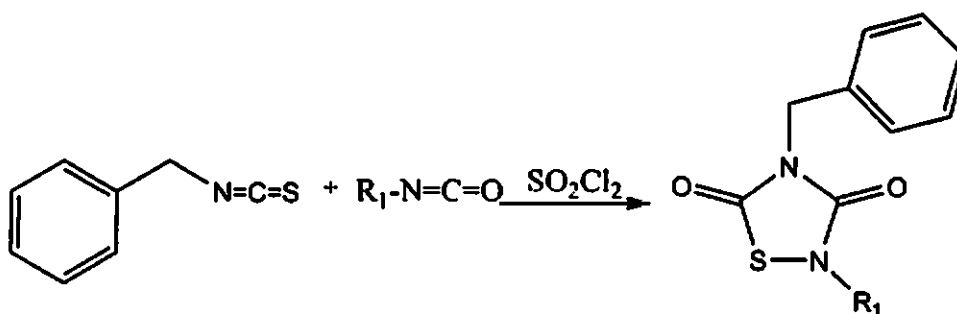
Por lo tanto, según otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, como reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende reaccionar un isotiocianato bencil sustituido de fórmula (II)



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.

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

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

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

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

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

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

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

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

EJEMPLOS

Síntesis de compuestos

Procedimiento experimental general

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

Ejemplo 1

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

Reactivos: Bencil-isotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), fenetilisocianato (6.5 mmol, 0.89 mL) y 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.

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

20

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

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

5 Anal. (C₁₆H₁₂N₂O₄S), 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 SO₂Cl₂ (6.5 mmol, 0.52 mL) en dietil éter (25 mL).

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

Purificación: recristalización a partir de MeOH.

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

pf=111.5 °C

15

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

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

Anal. (C₂₂H₁₈N₂O₂S), C, H, N, S.

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 SO₂Cl₂ (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 (CDCl₃): 3.8 (s, 3H, CH₃); 4.7 (s, 2H, CH₂-Ph-OMe); 4.8(s, 2H, CH₂-Ph); 7.2-7.4 (m, 5H, arom); 6.8 (d, 2H, *J*=8.6 Hz); 7.2 (d, 2H, *J*=8.6 Hz)(Arom)

^{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)

25 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).

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

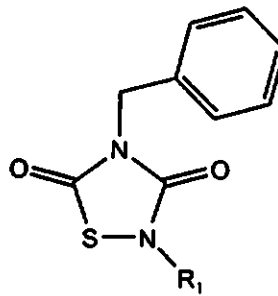
La Glucógeno Sintasa Quinasa 3 β recombinante humana se ensayó en MOPS 8 mM pH 7.3, EDTA 0.2 mM, MgCl_2 10 mM y ortovanadato de sodio 0.25 mM en presencia de 62.5 μM de péptido GS2 (sustrato específico de la enzima), 0.5 μCi γ -

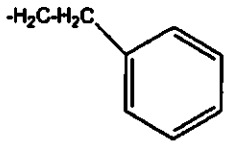
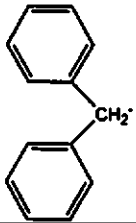
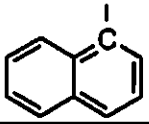
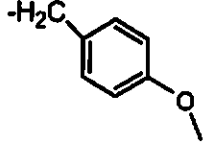
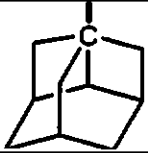
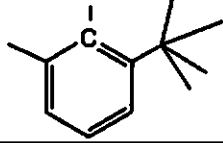
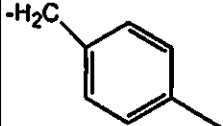
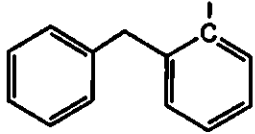
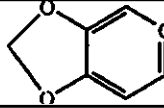
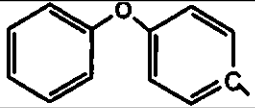
³³P-ATP y ATP no marcado a una concentración final de 12.5 µM. El volumen final de ensayo fue de 20 µl. Después de incubar durante 30 minutos a 30 °C, se pipetearon alícuotas de 15 µl sobre papeles de fosfocelulosa P81. Los filtros se lavaron cuatro veces durante al menos 10 minutos, y se contaron con 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 y 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 descompone durante los ensayos, actuando mucho peor que los compuestos de fórmula 1.

Ejemplo 13

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.

5 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

10

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

15

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

20

condiciones mediadas por GSK-3.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◇ Descripción de la invención [✓]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

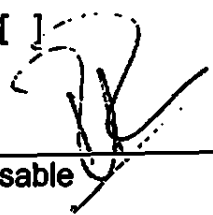
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 October 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/097117 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/433,
C07D 285/08, 417/04, A61P 25/28, 3/10

PADILIA, Miguel [ES/ES]; Avda. de la Industria, 52,
E-28760 Tres Cantos - Madrid (ES).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/003613

(74) Agent: ARIAS SANZ, Juan; ABG Patentes, S.L., Orense,
68 7th floor, E-28020 Madrid (ES).

(22) International Filing Date: 4 April 2005 (04.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04075997.9 5 April 2004 (05.04.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): NEU-
ROPHARMA, S.A. [ES/ES]; Avda. de la Industria, 52,
E-28760 Tres Cantos - Madrid (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MARTÍNEZ GIL,
Ana [ES/ES]; Avda. de la Industria, 52, E-28760 Tres
Cantos - Madrid (ES). DORRONSORO DÍAZ, Isabel
[ES/ES]; Avda. de la Industria, 52, E-28760 Tres Cantos -
Madrid (ES). ALONSO CASCÓN, Mercedes [ES/ES];
Avda. de la Industria, 52, E-28760 Tres Cantos - Madrid
(ES). PANIZO DEL PLIEGO, Gema [ES/ES]; Avda.
de la Industria, 52, E-28760 Tres Cantos - Madrid (ES).
FUERTES HUERTA, Ana [ES/ES]; Avda. de la Indus-
tria, 52, E-28760 Tres Cantos - Madrid (ES). PÉREZ
PUERTO, María José [ES/ES]; Avda. de la Industria,
52, E-28760 Tres Cantos - Madrid (ES). MEDINA

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

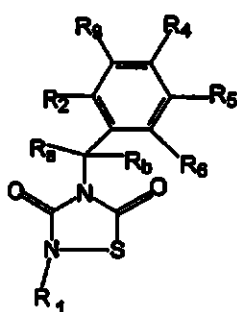
Published:

— with international search report

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

WO 2005/097117 A1

(54) Title: THIADIAZOLIDINONES AS GSK-3 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: Provided are thiazolidinone compounds of Formula (I) wherein R₁ is an organic group having at least 8 atoms selected from C or O, which is not linked directly to the N through a -C(O)- and comprising at least an aromatic ring, and their pharmaceu-
tical compositions. These compounds are selective GSK-3 inhibitors and have improved
bioavailability. They are useful for the treatment of GSK-3 mediated diseases, among oth-
ers Alzheimer's disease, type II diabetes, depression and brain injury.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094913- -00000-0000
Fec: 2006-09-21 12:56:37 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tto. 11 PATENTE VII
Evo: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 31

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

5/11/06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NEUROPHARMA, S.A.

Dirección: Avenida de la Industria, 52 28760 Tres Cantos, Madrid, España

Nacionalidad o Domicilio: MADRID, ESPAÑA

Lugar de Constitución: MADRID, ESPAÑA

Teléfono: 3123600 Fax: 3122410

E-mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual
Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DARIO CARDENAS NAVAS

Dirección: Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9

Teléfono: 3123600 Fax: 3122410

E-Mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual
No 17.066.629 TP 1250

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre:

1. Miguel Medina Padilla
2. Mercedes Alonso Cascón -
3. Isabel Dorronsoro Díaz -
4. Ana Martínez Gil -
5. Gema Panizo del Pliego
6. Ana Fuertes Huerta
7. María José Pérez Puerto -

Dirección:

1. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
2. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
3. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
4. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
5. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
6. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España
7. Avenida de la Industria, 52 28760, Tres Cantos, Madrid, España

Nacionalidad o Domicilio:

1. Madrid, España
2. Madrid, España
3. Madrid, España
4. Madrid, España
5. Madrid, España
6. Madrid, España
7. Madrid, España

⑤ . PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/003613 Fecha Abril 5, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/097117 Fecha Octubre 5, 2005

⑥ Título(54):

INHIBIDORES DE GSK-3

⑦

Clasificación Internacional (51): A61K 31/433, C07D 285/08, A17/04, A61P 25/28, 3/10

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33)País de Origen

UNION
EUROPEA

(32)Fecha

ABRIL 5, 2004

(31)N° de Solicitud

EP04075997.9

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CARDENAS NAVAS DARIO

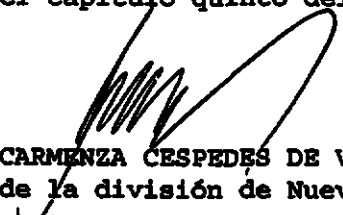
REFERENCIA	Radicación No.	6 94913
	Solicitud internacional	
	Fecha inicio fase nacional	
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14709

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
3. Debe presentar el capítulo reivindicatorio, puesto que la solicitud presentada no lo contiene.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 DIC 2020 aalvarado