



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-76353

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "NUEVA SAL DE CITRATO DE UN DERIVADO DE INDOL Y SU USO FARMACEUTICO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/04; A61P 25/00

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

22. BOGOTÁ,D.C. 23 JUL 2008 T.P. 53.215

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-076353- -00000-0000

Fecha: 2008-07-23 16:43:24 Dep. 2020 NUECREACION!
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BERG, Anna-Lena; BHAT, Ratan; SEBHATU, Tesfai y STÄHLE, Erica. Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje. Nacionalidad o Domicilio: Suecia.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2007/000086</u> Fecha: <u>31/01/07</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/089191 A1</u> Fecha: <u>09/08/07</u>			
⑥ Título (54) "NUEVA SAL DE CITRATO DE UN DERIVADO DE INDOL Y SU USO FARMACÉUTICO"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07D 401/04; A61P 25/00</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 02/02/06	(31) Número de Solicitud 60/764,551
⑨ Comprobante de Pago No. <u>08-57,500</u> Fecha: <u>18 de Julio de 2008</u>			

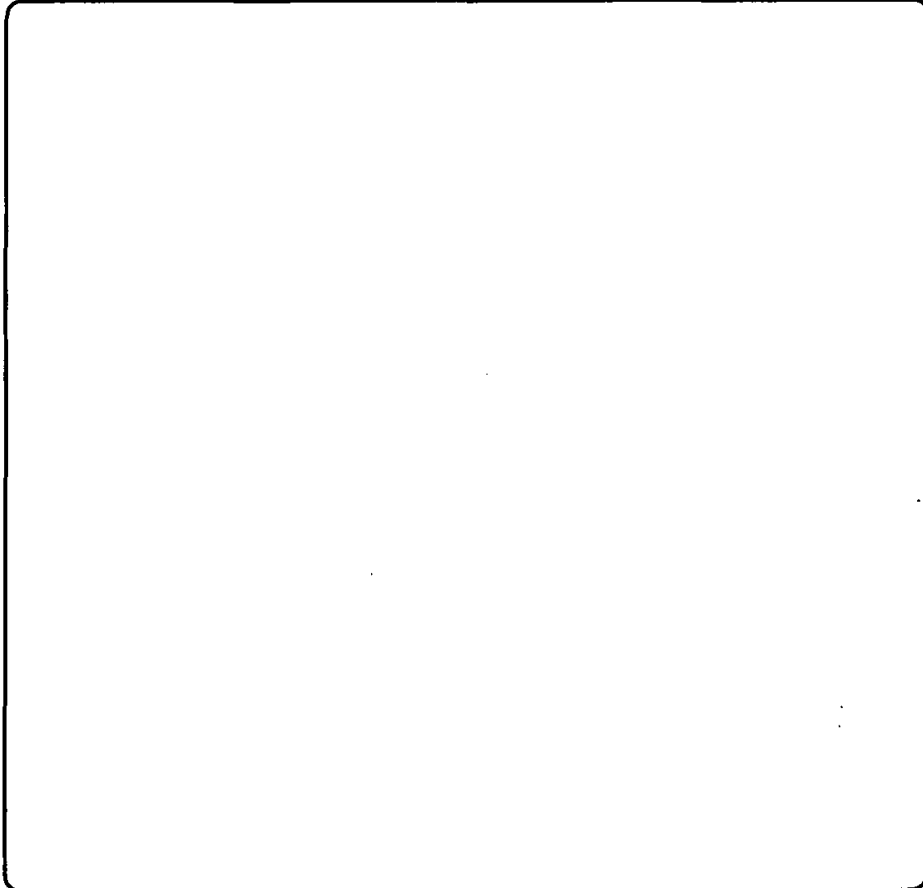
10

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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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)
- ☐ 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.
- ☐ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.G. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 57,500
FECHA : JULIO 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-076353- -00000-0000

Fecha: 2008-07-23 16:43:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALBARRA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1859832	18/07/2008	6,734,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

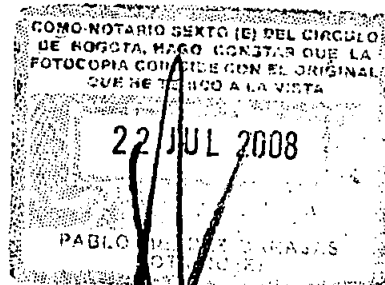
Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

2



COPIA DEL DOCUMENTO

12:06

REGISTRACIONES

750168
Marta Arancibia

COPIA DEL DOCUMENTO
COPIA DEL DOCUMENTO
COPIA DEL DOCUMENTO
COPIA DEL DOCUMENTO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 JUL 2008

PABLO M. DE CARAJAS
NOTARIO

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

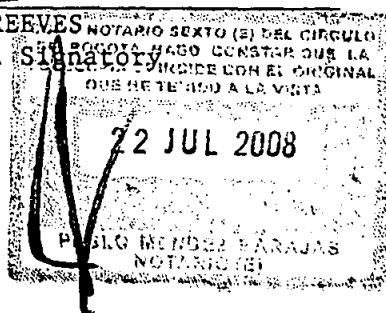
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and or any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



46716

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,

la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm

, con fecha Oct. 31/1913

y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

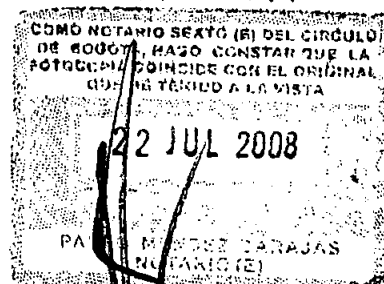
that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913

and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hanson
Notary Public
Wilkesbarre
Schuylkill
Pennsylvania
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **02 August 2004**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

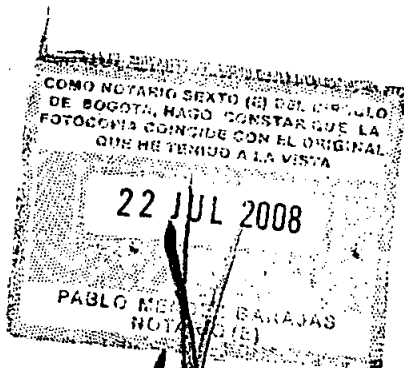
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 401/04; A61P 25/00	
(22) Fecha de solicitud: 23-07-08				(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): BERG, Anna-Lena; BHAT, Ratan; SEBHATU, Tesfai y STÄHLE, Erica.	
	60/764,551	02-02-06	US	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-09-08				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 09-08-07	
Fecha de presentación de la solicitud: 31-01-07				N° publicación: WO 2007/089191 A1	
No. de solicitud: PCT/SE2007/000086					
(54) Título: NUEVA SAL DE CITRATO DE UN DERIVADO DE INDOL Y SU USO FARMACÉUTICO					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Una sal, que es el citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1H-indol-5-carbonitrilo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 23-07-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/04; A61P 25/00

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): BERG, Anna-Lena; BHAT, Ratan; SEBHATU, Tesfai y STÄHLE, Erica.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/764,551	02-02-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-09-08

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **09-08-07**

Fecha de presentación de la solicitud: 31-01-07

N° publicación: **WO 2007/089191 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2007/000086**

(54) Título: **NUEVA SAL DE CITRATO DE UN DERIVADO DE INDOL Y SU USO FARMACÉUTICO**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 23-07-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/04; A61P 25/00

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): BERG, Anna-Lena; BHAT, Ratan; SEBHATU, Tesfai y STÄHLE, Erica.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/764,551	02-02-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-09-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 31-01-07
No. de solicitud: **PCT/SE2007/000086**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **09-08-07**

No. Publicación : **WO 2007/089191 A1**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título:

NUEVA SAL DE CITRATO DE UN DERIVADO DE INDOL Y SU USO FARMACÉUTICO

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Una sal, que es el citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1H-indol-5-carbonitrilo.

CONTINUA AL RESPALDO ...

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000086

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31-51
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 31-51 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000086

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compound.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005027823 A2 (ASTRAZENECA AB), 31 March 2005 (31.03.2005), whole document --	1-30
A	WO 03082853 A1 (ASTRAZENECA AB), 9 October 2003 (09.10.2003), whole document -- -----	1-30

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

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2007

Date of mailing of the international search report

14 -05- 2007

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson / MRo

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000086

International patent classification (IPC)

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is YSUTJLJLET.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000086

International patent classification (IPC)

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is YSUTJLJLET.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

31/03/2007

International application No.

PCT/SE2007/000086

WO	2005027823	A2	31/03/2005	AU	2004273771	A	31/03/2005
				BR	PI0414632	A	07/11/2006
				CA	2538381	A	31/03/2005
				CN	1886397	A	27/12/2006
				EP	1667990	A	14/06/2006
				MX	PA06003195	A	23/06/2006
				SE	0302546	D	00/00/0000
WO	03082853	A1	09/10/2003	AU	2003216026	A	13/10/2003
				BR	0308196	A	11/01/2005
				CA	2476343	A	09/10/2003
				CN	1642938	A	20/07/2005
				CN	1923812	A	07/03/2007
				DE	02736341	T	10/02/2005
				EP	1389151	A	18/02/2004
				EP	1492785	A	05/01/2005
				IL	163894	D	00/00/0000
				IS	7471	A	15/10/2004
				JP	2005506207	T	03/03/2005
				JP	2005526814	T	08/09/2005
				MX	PA04009163	A	07/12/2004
				NO	20044432	A	19/10/2004
				PL	372966	A	08/08/2005
				RU	2004125146	A	27/06/2005
				SE	0200979	D	00/00/0000
				US	7114891	B	03/10/2006
				US	20040179914	A	16/09/2004
				US	20050153987	A	14/07/2005
				ZA	200407665	A	29/08/2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 August 2007 (09.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/089191 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/04 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000086

(22) International Filing Date: 31 January 2007 (31.01.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/764,551 2 February 2006 (02.02.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERG, Anna-Lena [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). BHAT, Ratan [US/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). SEBHATU, Tesfai [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). STÄHLE, Erica [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, SL, 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, LV, 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2007/089191 A1

(54) Title: NEW CITRATE SALT OF AN INDOLE DERIVATIVE AND ITS PHARMACEUTICAL USE

(57) Abstract: The present invention relates to a new pharmaceutically acceptable salt, the 2-hydroxy-3-[5-(morpholin-4-yl-methyl)pyridin-2-yl]1H-indole-5-carbonitrile citrate, a process for its preparation, pharmaceutical formulations containing said salt and to the use of said active salt in therapy, and particularly to GSK3 related conditions and disorders.

**NUEVA SAL DE CITRATO DE UN DERIVADO DE INDOL Y SU USO
FARMACÉUTICO**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con una nueva sal farmacéuticamente aceptable, el citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-il-metil)piridin-2-il]1H-5-carbonitrilo, un proceso para su preparación, formulaciones farmacéuticas que contienen dicha sal, y con el uso de dicha sal activa en terapia, y particularmente con condiciones y trastornos relacionados con

10 GSK3.

113

**NUEVA SAL DE CITRATO DE UN DERIVADO DE INDOL Y SU USO
FARMACÉUTICO**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a una sal nueva farmacéuticamente aceptable de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo, el citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo, un proceso para su preparación, formulaciones farmacéuticas que contienen dicha sal y el uso de dicha sal activa en terapia.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo como base libre y su sal de clorhidrato se describen en WO 03/082853. Este compuesto es útil debido a que posee actividad farmacológica ya que presenta efecto inhibitorio sobre la GSK3 (WO 03/082853). Este compuesto se podría usar para tratar la enfermedad de Alzheimer, las demencias, las enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas, los trastornos bipolares, la esquizofrenia, la diabetes, la pérdida del cabello, los trastornos óseos y todos los trastornos mencionados descritos en WO 03/082853, que se incorpora en esta especificación por referencia.

20

La glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3) es una proteína serina-treonina quinasa compuesta de dos isoformas (α y β), que son codificadas por genes diferentes pero que tienen una gran homología dentro del dominio catalítico. La GSK3 se expresa mucho en el sistema nervioso central y periférico. La GSK3 fosforila a varios sustratos, entre ellos, tau, β -catenina, glucógeno sintasa, piruvato deshidrogenasa y el factor de iniciación de la elongación 2b (eIF2b). La insulina y los factores de crecimiento activan a la proteína quinasa B, que fosforila a la GSK3 en el residuo de serina 9 y la inactiva.

25

Enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés), demencias y taupatías.

La AD se caracteriza por disminución cognitiva, disfunción colinérgica y muerte neuronal, ovillos neurofibrilares y placas seniles que consisten en depósitos β -amiloides. La secuencia de estos sucesos en la AD es poco clara, pero se cree que está relacionada. La glucógeno sintasa quinasa 3β (GSK3 β) o quinasa fosforilante de tau fosforila selectivamente a la proteína tau asociada a los microtúbulos de las neuronas en los sitios que están hiperfosforilados en los cerebros con AD. La proteína tau hiperfosforilada tiene menor afinidad por los microtúbulos y se acumula como filamentos helicoidales apareados, que son los componentes principales que constituyen los ovillos neurofibrilares y las hebras de neuropilo en los cerebros con AD. Esto provoca la despolimerización de los microtúbulos, que conduce a degeneración axonal de inicio distal y progresión proximal ("dying back") y distrofia neurítica. Los ovillos neurofibrilares se encuentran sistemáticamente en enfermedades como la AD, la esclerosis lateral amiotrófica, el parkinsonismo-demencia de Guam, la degeneración corticobasal, la demencia pugilística y el traumatismo craneoencefálico, el síndrome de Down, el parkinsonismo postencefálico, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Niemann-Pick y la enfermedad de Pick. La adición de proteína β -amiloide a cultivos primarios de hipocampo produce la hiperfosforilación de tau y un estado semejante a filamentos helicoidales apareados a través de la inducción de la actividad de la GSK3 β , seguida de la interrupción del transporte axonal y la muerte neuronal (Imahori y Uchida., J. Biochem 121:179-188, 1997). La GSK3 β marca preferentemente los ovillos neurofibrilares y se ha demostrado que es activa en las neuronas pre-ovillo en cerebros con AD. Los niveles de proteína GSK3 también están aumentados en un 50 % en el tejido cerebral de pacientes con AD. Además, la GSK3 β fosforila la piruvato deshidrogenasa, una enzima clave en la vía glucolítica y evita la conversión del piruvato en acetil-Co-A (Hoshi et al., PNAS 93:2719-2723, 1996). La acetil-Co-A es fundamental para la síntesis de la acetilcolina, un neurotransmisor con funciones cognitivas. La acumulación de β -amiloide es un fenómeno precoz de la AD. Los ratones transgénicos de GSK muestran niveles superiores a los normales de β -amiloide en el cerebro. También ratones PDAPP alimentados con litio presentaron menores niveles de β -amiloide en el hipocampo y menos área de placa amiloide (Su et al., Biochemistry 2004,

43:6899-6908). Por consiguiente, la inhibición de la GSK3 β puede tener efectos beneficiosos en el progreso de la enfermedad de Alzheimer así como en los déficits cognitivos asociados con esta enfermedad y en otras enfermedades mencionadas precedentemente.

5

Enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas

Se demostró que la activación de la vía PI3K/Akt mediada por el factor de crecimiento desempeña una función clave en la supervivencia neuronal. La activación de esta vía produce la inhibición de la GSK3 β . Estudios recientes (Bhat et al., PNAS 97:11074-11079
10 (2000) indican que la actividad de GSK3 β está aumentada en los modelos celulares y animales de neurodegeneración como la isquemia cerebral o posterior a la privación del factor de crecimiento. Por ejemplo, la fosforilación del sitio activo estaba aumentada en las neuronas vulnerables a apoptosis, un tipo de muerte celular que comúnmente se pensaba que ocurría en las enfermedades degenerativas crónicas y agudas como los trastornos
15 cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington y la demencia por VIH y la lesión cerebral traumática; y como en el accidente cerebrovascular isquémico. El litio fue neuroprotector al inhibir la apoptosis en las células y en el cerebro a las dosis que produjeron la inhibición de la GSK3 β . Por lo tanto los inhibidores de la GSK3 β podrían ser útiles al atenuar el
20 curso de las enfermedades neurodegenerativas.

Trastornos bipolares (BD, por sus siglas en inglés)

Los trastornos bipolares se caracterizan por episodios maníacos y episodios depresivos. Se ha utilizado litio para tratar los BD basándose en sus efectos de estabilización del humor.
25 La desventaja del litio es la estrecha ventana terapéutica y el peligro de sobredosis que puede conducir a la intoxicación con litio. El descubrimiento de que el litio inhibe la GSK3 a las concentraciones terapéuticas planteó la posibilidad de que esa enzima constituya un objetivo clave de la acción del litio en el cerebro (Stambolic et al., Curr. Biol. 6:1664-1668, 1996; Klein y Melton; PNAS 93:8455-8459, 1996; Gould et al.,
30 Neuropsychopharmacology, 1:32-8, 2004). Se demostró que el inhibidor de la GSK3

reduce el tiempo de inmovilización en la prueba de nado forzado, un modelo para evaluar el comportamiento depresivo (O'Brien et al., J Neurosci 2004, 24:66791-6798) La GSK3 se asoció con un polimorfismo encontrado en el trastorno bipolar II (Szczepankiewicz et al., Neuropsychobiology. 2006;53(1):51-6). La inhibición de la GSK3 β puede, por
5 consecuente, ser de importancia terapéutica en el tratamiento del BD así como en los pacientes con AD que padecen trastornos afectivos.

Esquizofrenia

La acumulación de pruebas implica la actividad anormal de la GSK3 en los trastornos del
10 humor y la esquizofrenia. La GSK3 participa en las cascadas de transducción de señales de varios procesos celulares, en particular durante el desarrollo neural. Kozlovsky et al (Am J Psychiatry mayo de 2000; 157(5):831-3) encontraron que los niveles de GSK3 β eran 41 % inferiores en los pacientes esquizofrénicos que en los sujetos de comparación. Este estudio indica que la esquizofrenia implica una patología del desarrollo nervioso y que la
15 regulación anormal de la GSK3 podría tener un papel en la esquizofrenia. Además, se ha informado de niveles reducidos de β -catenina en pacientes que presentan esquizofrenia (Cotter et al., Neuroreport 9:1379-1383 (1998)). Los antipsicóticos atípicos como olanzapina, clozapina, quetiapina y ziprasidona, inhiben la GSK3 al aumentar la fosforilación de ser9 lo que sugiere que los antipsicóticos pueden ejercer sus efectos
20 beneficiosos a través de la inhibición de la GSK3 (Rosborough et al., Int J Neuropsychopharmacol, 4:1-13 2006).

Diabetes

La insulina estimula la síntesis de glucógeno en los músculos esqueléticos a través de la
25 desfosforilación y por lo tanto la activación de la glucógeno sintasa. En condiciones de reposo, la GSK3 fosforila e inactiva a la glucógeno sintasa a través de la desfosforilación. La GSK3 también se sobreexpresa en los músculos de los pacientes con diabetes tipo II (Nikoulina et al., Diabetes feb de 2000; 49(2):263-71). La inhibición de la GSK3 aumenta la actividad de la glucógeno sintasa disminuyendo de ese modo los niveles de glucosa
30 mediante su conversión en glucógeno. En los modelos animales de diabetes, los

inhibidores de la GSK3 redujeron los niveles plasmáticos de glucosa hasta en 50 % (Cline et al., Diabetes, 2002, 51:2903-2910; Ring et al., Diabetes 2003, 52:588-595). La inhibición de la GSK3 puede ser por consiguiente de importancia terapéutica en el tratamiento de la diabetes tipo I y tipo II y la neuropatía diabética.

5

Alopecia

La GSK3 fosforila y degrada a la β -catenina. La β -catenina es un efector de la vía para la síntesis de queratonina. La estabilización de la β -catenina puede provocar que aumente el desarrollo de pelos. Los ratones que expresan una β -catenina estabilizada mediante la
10 mutación de los sitios fosforilados por la GSK3 experimentan un proceso que se asemeja a la morfogénesis de pelo de novo (Gat et al., Cell 1998 Nov 25;95 (5):605-14) . Los folículos nuevos formaron glándulas sebáceas y papilas dérmicas, que normalmente se establecen sólo en la embriogénesis. Por lo tanto la inhibición de la GSK3 puede ofrecer un tratamiento para la calvicie.

15

Trastornos y afecciones óseos

Los inhibidores de la GSK3 se podrían usar para el tratamiento de trastornos u otras afecciones óseos, que implica la necesidad de nueva y mayor formación ósea. La remodelación del esqueleto es un proceso continuo, controlado por hormonas sistémicas
20 como la hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés), factores locales (por ejemplo, la prostaglandina E_2), citocinas y otras sustancias biológicamente activas. Dos tipos de células son de importancia fundamental: los osteoblastos (responsable de la formación ósea) y los osteoclastos (responsables de la resorción ósea). A través del sistema regulador del RANK (receptor activador del factor de transcripción NF- κ B), el ligando del
25 RANK y la osteoprotegerina estos dos tipos de células interactúan para mantener el recambio óseo normal (Bell NH, Current Drug Targets –Immune, Endocrine & Metabolic Disorders, 2001, 1:93-102).

30

La osteoporosis es un trastorno esquelético en el cual una masa ósea baja y el deterioro de la microarquitectura ósea provocan mayor fragilidad ósea y riesgo de fracturas. Para tratar la osteoporosis, las dos estrategias principales son inhibir la resorción ósea o estimular la formación ósea. La mayoría de los fármacos que están actualmente en el mercado para el tratamiento de la osteoporosis actúan aumentando la masa ósea inhibiendo la resorción ósea osteoclástica. Se admite que un fármaco con la capacidad de aumentar la formación ósea sería de gran valor en el tratamiento de la osteoporosis y asimismo tendría el potencial para mejorar la consolidación de la fractura en los pacientes.

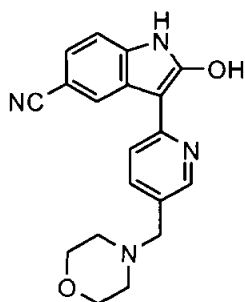
El uso de inhibidores de la GSK3 en la osteoporosis primaria y secundaria, donde la osteoporosis primaria incluye la osteoporosis postmenopáusica y la osteoporosis senil tanto en hombres como en mujeres y la osteoporosis secundaria incluye la osteoporosis inducida por cortisona, así como otro tipo de osteoporosis secundaria inducida. Además de esto, los inhibidores de la GSK3 también se pueden usar en los tratamientos del mieloma. Los inhibidores de la GSK3 se pueden administrar local o sistémicamente, en diferentes regímenes de formulación, para tratar estas afecciones.

Enfermedad inflamatoria

El descubrimiento de que los inhibidores de la GSK3 tienen efectos antiinflamatorios ha planteado la posibilidad de usar dichos inhibidores de la GSK3 para la intervención terapéutica en las enfermedades inflamatorias. (Martin et al., Nat Immunol 2005, 6:777-784; rev. en Jope et al., Neurochem Res 2006, Aug 30). La inflamación es una característica común de una gran variedad de afecciones incluida la enfermedad de Alzheimer y los trastornos del humor.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El objetivo de la presente invención es proporcionar una sal del compuesto 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto (I)), a saber el citrato del 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1H-indol-5-carbonitrilo,



(I)

5 que tiene un efecto inhibidor selectivo sobre la GSK3, una buena biodisponibilidad, una buena solubilidad y un higroscopicidad baja que lo hacen adecuado para ser formulado en formas farmacéuticas.

Se encontró que sorprendentemente la sal de citrato del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención tiene mayor estabilidad química que la sal de clorhidrato
10 del 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo preparada según se describe en WO 03/082853 que la hace particularmente adecuada para ser formulada en formas farmacéuticas.

15 En la formulación de formas farmacéuticas, es importante que el compuesto farmacéuticamente aceptable (el principio activo) esté en una forma en la cual pueda ser manipulado y procesado convenientemente. Esto es importante, no sólo desde el punto de vista de la obtención de un proceso de fabricación comercialmente viable, sino también desde el punto de vista de la fabricación posterior de formas farmacéuticas que
20 comprendan el principio activo.

La estabilidad química, la estabilidad en el estado sólido y “la vida útil” de los principios activos también son factores muy importantes. El fármaco y las formas farmacéuticas que lo contienen deben ser capaces de ser almacenados eficazmente durante períodos
25 prolongados, sin presentar un cambio significativo en las características fisicoquímicas del

principio activo, por ejemplo, su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad.

El término “estabilidad química” significa que el compuesto se puede almacenar en forma aislada, o en una formulación en la cual se encuentra mezclado con portadores, diluyentes
5 o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (por ej., en una forma farmacéutica oral, como un comprimido, una cápsula, etc.), en condiciones de almacenamiento normal, con poca o ninguna degradación o descomposición química.

Por lo tanto, en la fabricación de formas farmacéuticas comercialmente viables y
10 farmacéuticamente aceptables es importante, siempre que sea posible, proporcionar el principio activo en una forma sustancialmente cristalina y estable.

Según se usa aquí, la expresión “sustancialmente cristalina” significa al menos aproximadamente 50 % cristalina y variando hasta 100 % cristalina. La presente invención
15 estipula citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo que está al menos aproximadamente 50 % en forma cristalina, al menos aproximadamente 60 % en forma cristalina, al menos aproximadamente 70 % en forma cristalina, al menos aproximadamente 80 % en forma cristalina, al menos aproximadamente 90 % en forma cristalina, al menos aproximadamente 95 % en forma cristalina, al menos
20 aproximadamente 98 % en forma cristalina, o aproximadamente 100 % en forma cristalina.

FORMAS FARMACÉUTICAS

De acuerdo con un aspecto de la presente la invención se proporciona una forma
25 farmacéutica que comprenden la sal de citrato del compuesto (I), 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo, para usar en la prevención y/o el tratamiento de afecciones asociadas con la glucógeno sintasa quinasa-3.

La formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo
30 como un comprimido, para inyección parenteral como una solución o suspensión estéril,

para administración local en una cavidad corporal o en una cavidad ósea, por ejemplo como una solución o suspensión inyectable estéril.

En general la formulación anterior se puede preparar de manera convencional usando excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las dosis diarias adecuadas de la sal del compuesto de fórmula (I) en el tratamiento de un mamífero, incluido el hombre, son de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg de peso corporal en la administración peroral y de aproximadamente 0,001 a 250 mg/kg de peso corporal en la administración parenteral. La dosis diaria típica de los principios activos varía dentro de un amplio margen y dependerá de diversos factores como la indicación pertinente, la vía de administración, la edad, el peso y el sexo del paciente, y puede ser determinada por un médico.

Para el uso veterinario las cantidades de los diferentes componentes, la forma farmacéutica y la dosis del medicamento pueden variar y dependerán de diversos factores como por ejemplo la necesidad individual del animal tratado.

Se puede usar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), tal cual, pero generalmente se administrará como una forma farmacéutica en la cual la sal del compuesto de fórmula (I) (principio activo) está asociada con diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Dependiendo de la modalidad de administración, la forma farmacéutica puede contener entre 0,05 y 99 % p (por ciento en peso), por ejemplo entre 0,10 y 50 % p, de principio activo, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

Un diluyente o portador inerte puede ser agua, poli(etilenglicol) acuoso, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, un azúcar (como lactosa), pectina, dextrina, almidón, goma tragacanto, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o manteca de cacao.

Una formulación de la invención puede estar en forma de comprimido o inyectable. El

comprimido puede contener además un desintegrante y/o puede estar recubierto (por ejemplo con un recubrimiento entérico o recubierto con un agente de recubrimiento como hidroxipropilmetilcelulosa).

5 La invención estipula además un proceso para la preparación de una forma farmacéutica de la invención que comprende mezclar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), como la definida precedentemente, con un diluyente o portador inerte farmacéuticamente aceptables.

10 Un ejemplo de una forma farmacéutica de la invención es una solución inyectable que contiene un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, como la definida precedentemente, y agua estéril y, si fuera necesario, hidróxido de sodio o ácido clorhídrico para llevar el pH de la formulación final aproximadamente a pH 5, y opcionalmente un tensioactivo para facilitar la disolución.

15 Un ejemplo de una formulación adecuada es una solución líquida que comprende citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo 5,0 % mg/mL disuelto en agua pura hasta 100 %.

20 USOS MÉDICOS

Se encontró, sorprendentemente, que el nuevo citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo definido en la presente invención, es muy adecuado para inhibir la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3). En consecuencia, se espera
25 que dicho compuesto de la presente invención sea útil en la prevención y/o el tratamiento de las afecciones asociadas con la actividad de la glucógeno sintasa quinasa-3, es decir el compuesto se puede usar para producir un efecto inhibitorio de la GSK3 en los mamíferos, incluido el hombre, que necesiten tal prevención y/o tratamiento.

30 La GSK3 se expresa mucho en el sistema nervioso central y periférico y en otros tejidos.

Por lo tanto, se espera que el compuesto de la invención sea adecuado para la prevención y/o el tratamiento de las afecciones asociadas con la glucógeno sintasa quinasa-3 en el sistema nervioso central y periférico. En particular, se espera que el compuesto de la invención sea adecuado para la prevención y/o el tratamiento de afecciones asociadas con trastornos cognitivos y estados predementes, especialmente demencia, enfermedad de Alzheimer (AD), déficit cognitivo en la esquizofrenia (CDS), deficiencia cognitiva leve (MCI), deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), disminución cognitiva relacionada con la edad (ARCD) y trastorno cognitivo sin demencia (CIND), enfermedades asociadas con ovillos neurofibrilares, demencia frontotemporal (FTD), demencia frontotemporal asociada a Parkinson (FTDP), parálisis supranuclear progresiva (PSP), enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, degeneración corticobasal (CBD), lesión cerebral traumática (TBI) y demencia pugilística.

Una realización de la invención se refiere a la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, especialmente al uso en el retraso de progreso de la enfermedad de Alzheimer.

Otras afecciones se seleccionan del grupo que consiste en síndrome de Down, demencia vascular, enfermedad de Parkinson (PD), parkinsonismo postencefálico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (AL), enfermedades de la neurona motora (MND), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedades por priones.

Otras afecciones se seleccionan del grupo que consiste en el trastorno por déficit de atención (ADD), el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) y los trastornos afectivos, donde los trastornos afectivos son el trastorno bipolar incluidos la manía aguda, la depresión bipolar y el mantenimiento bipolar, los trastornos depresivos mayores (MDD) incluida la depresión, la depresión mayor y la estabilización del humor, los trastornos esquizoafectivos incluida la esquizofrenia, y la distimia.

Otras afecciones se seleccionan del grupo que consiste en diabetes tipo I, diabetes tipo II, neuropatía diabética, alopecia y enfermedades inflamatorias.

Una realización de la invención se refiere a la prevención y/o el tratamiento de los
5 trastornos óseos en los mamíferos.

Otro aspecto de la invención apunta al uso del citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo en la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis en los mamíferos.

10

Un aspecto de la invención apunta al uso del citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo para promover y/o aumentar la formación ósea en los mamíferos.

15 Un aspecto de la invención apunta al uso del citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo para aumentar la densidad mineral ósea en los mamíferos.

Otro aspecto de la invención apunta al uso del citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo para reducir la tasa de fracturas y/o aumentar la
20 tasa de consolidación de las fracturas en los mamíferos.

Otro aspecto de la invención apunta al uso del citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo para aumentar la formación de hueso canceloso y/o la formación de hueso nuevo en los mamíferos.

25

La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de una enfermedad particular o de una afección particular variará necesariamente según el huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad o la lesión en tratamiento.

30

La presente invención se refiere también al uso del citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de afecciones asociadas con la glucógeno sintasa quinasa-3.

- 5 En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye la "prevención" a menos que específicamente se indique lo contrario. Los términos "terapéutico/a" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.

- 10 La invención también estipula un método de tratamiento y/o prevención de afecciones asociadas con la glucógeno sintasa quinasa-3 que comprende la administración a un mamífero, hombre o animal, que necesite dicho tratamiento y/o prevención de una cantidad terapéuticamente eficaz de citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo.

15 MÉTODO DE FORMACIÓN DE SALES

- La formación de la sal del compuesto de fórmula (I), sal de citrato del 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo, se puede preparar mezclando el 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo con ácido cítrico en presencia de un solvente. El equivalente de ácido cítrico puede variar entre 1 y 3 equivalentes molares.

- La reacción se puede llevar a cabo en un solvente, los solventes adecuados son éteres como 1,4-dioxano y éter dietílico o alcoholes como metanol, etanol y propanol, o cetonas como acetona e isobutilmetilcetona, o acetatos como el acetato de etilo y acetato de butilo, o ácidos orgánicos como ácido acético, o sus mezclas, usando opcionalmente agua como aditivo. El solvente, que es una mezcla de etanol y agua o ácido acético, es adecuado.

- El volumen total de solventes usado puede variar entre 1 (v/p) y 100 (v/p) partes en volumen por peso del material de partida, preferentemente entre 10 (v/p) y 45 (v/p) partes en volumen por peso del material de partida. La temperatura de la reacción puede ser entre 30 -30 °C y +150 °C, preferentemente entre -5 °C y +100 °C.

El compuesto puro de fórmula (I), citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo, se puede obtener por cristalización con o sin un aditivo en solventes apropiados para obtener un sólido cristalino con una pureza de aproximadamente 95 % y preferentemente de aproximadamente 98 %.

5

Otro objetivo de la presente invención es el proceso para la formación de sales como el descrito antes.

EJEMPLO DE TRABAJO

10

Los ejemplos siguientes describirán, pero no limitarán, la invención.

Ejemplo 1

15 Sal de citrato del compuesto 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo

Se suspendió 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo (5,14 kg, 15,4 mol) en etanol (54 L) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a una temperatura interna de 70 °C y se agregó una solución de ácido cítrico (3,424 kg, 17,82 mol) en agua (103 L) manteniendo la temperatura interna por encima de 65 °C. La mezcla se calentó a reflujo. Después de esto la solución resultante se mezcló con carbón activado (0,412 kg) y se continuó calentando a reflujo durante 3,5 h después de lo cual la mezcla de reacción se separó por filtración a 83 °C, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la filtración, el precipitado se lavó dos veces con una mezcla fría de etanol/agua (6,9 L/13,7 L). El secado al vacío a 50 °C dio 6,648 kg, rendimiento del 82,2 % de citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo con una pureza de al menos 98 %. El contenido de paladio fue menos de 1 ppm y el contenido de cinc fue inferior a 10 ppm. ¹H NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ 14,7 (br s, 1 H); 11,55 (s, 1 H); 10,98 (s, 1H); 8,31 (s, 1 H); 8,08 (br d, J= 1,84Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 25 7,90 (br d, J = 8,92Hz, 1 H); 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,02 (d, J= 8,0Hz); 4,28 (s, 2 H); 30 7,90 (br d, J = 8,92Hz, 1 H); 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,02 (d, J= 8,0Hz); 4,28 (s, 2 H);

3,97 (m, 2 H); 3,94 (m, 2H); 3,35 (m, 9H); 3,32 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (*d6*-DMSO, 400MHz) δ 168,9; 148,5; 142,7; 139,8; 137,5; 126,4; 124,9; 124,8; 120,9; 119,4; 118,4; 113,3; 109,0; 101,6; 85,7; 63,1; 55,5; 50,3; 40,1; 39,9; 39,7; 39,2; 39,0; 38,8 ppm; MS (ES) m/z [$\text{M}^+ + 1$] 335.

5

Los cristales se analizaron por difracción de rayos X de polvo (XRPD). El difractograma de la forma A muestra los valores d siguientes informados en Angstroms e intensidades relativas: 12,7(vs); 7,6(w); 6,8(vs); 6,3(s); 5,9(w); 5,7(m); 5,1(m); 4,87(w); 4,57(m); 4,38(s); 4,23(s); 4,16(w); 4,07(m); 3,80(w); 3,69(m); 3,65(w); 3,41(m); 3,37(w); 3,32(m); 3,17(m); 3,12(m); 2,88(w); 2,86(m); 2,78(w); 2,65(w); 2,50(w); 2,45(w).

10

Los valores d significativos informados en Angstroms e intensidades relativas son: 12,7(vs); 6,8(vs); 6,3(s); 4,38(s); 4,23(s); 3,41(m).

15 La cristalinidad del citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo se analizó usando difracción de rayos X de polvo (XRPD) según se describe a continuación:

Los picos, identificados con valores d calculados a partir de la fórmula de Bragg y las intensidades, fueron extraídos del difractograma de la sal de citrato cristalina. Sólo se tabularon los picos principales, que son los más característicos, significativos, diferentes y/o reproducibles, pero se pueden extraer otros picos del difractograma, usando métodos convencionales. La presencia de estos picos principales, reproducibles y dentro del límite de error, es en la mayoría de las circunstancias suficiente para establecer la presencia de dicha sal cristalina. Las intensidades relativas (int. rel.) son menos confiables y en vez de valores numéricos se usan las definiciones siguientes:

25

vs (muy fuerte):	>60 % int. rel.
s (fuerte):	23-60 % int. rel.
m (media):	9-23 % int. rel.

w (débil): 4-9 % int. rel.
vw (muy débil): <4 % int. rel.

Los análisis de difracción de rayos X se llevaron a cabo usando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro MPD durante 64 minutos desde 1 a 40° 2θ con y sin estándar interno de referencia. Los ángulos 2θ se corrigieron con respecto a los valores del estándar después de lo cual se hizo el cálculo a valores d (valores de distancia). Los valores d
5 pueden variar en el rango de ±2 en el lugar del último decimal informado. La preparación de muestras se realizó según los métodos corrientes, por ejemplo los descritos en Giacovazzo, C. et al (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John
10 Wiley e hijos, Nueva York; Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres o Klug, H. P. y Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley e hijos, Nueva York.

FARMACOLOGÍA

15

Determinación de la competencia con el ATP en el ensayo de proximidad de centelleo para la GSK3β.

Ensayo de proximidad de centelleo para la GSK3β.

Los experimentos de competencia se llevaron a cabo por duplicado con 10 concentraciones
20 diferentes del inhibidor en placas de microtitulación de fondo transparente (Wallac, Finlandia). Se agregó un péptido biotinilado como sustrato, Biotina-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO₃H₂)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund), a una concentración final de 1 μM en una solución amortiguadora de ensayo que contenía a 1 mU de GSK3β recombinante humana (Universidad de Dundee, Reino Unido), ácido
25 morfolinopropanosulfónico 12 mM (MOPS) de pH 7,0, EDTA 0,3 mM, β-mercaptoetanol al 0,01 %, Brij 35 (un detergente natural) al 0,004 %, glicerol al 0,5 % y 0,5 μg de BSA/25 μl. La reacción se inició mediante la adición de 0,04 μCi de [γ-³³P]ATP (Amersham, Reino Unido) y ATP sin marcar a una concentración final de 1 μM y un volumen de ensayo de 25

μl. Después de la incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente, cada reacción se terminó por adición de 25 μl de solución de detención que contenía EDTA 5 mM, ATP 50 μM, Triton X-100 al 0,1 % y 0,25 mg de perlas para el ensayo de proximidad de centelleo (SPA) recubiertas con estreptavidina (Amersham, Reino Unido). Después de 6 horas se determinó la radiactividad en un contador de centelleo líquido (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). Las curvas de inhibición se analizaron por regresión no lineal usando un prisma GraphPad, EE.UU. El valor de K_m del ATP para la GSK3β, usado para calcular las constantes de inhibición (K_i) del compuesto, fue de 20 μM.

Se usaron las abreviaturas siguientes:

MOPS	Ácido morfolinopropanosulfónico
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
BSA	Albúmina sérica bovina
ATP	Trifosfato de adenosina
SPA	Ensayo de proximidad de centelleo
GSK3	Glucógeno sintasa quinasa-3

Resultados

El valor de K_i para el citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo de la presente invención están en el rango de 0,001 nM a 300 nM.

ESTABILIDAD QUÍMICA

Higroscopicidad

Análisis de sorción dinámica de vapor (DVS)

Los estudios se llevaron a cabo usando un aparato de sorción dinámica de vapor (DVS, Sistemas de Medición de Superficies, Londres, Reino Unido). El aparato consiste en una microbalanza Cahn alojada dentro de un gabinete controlado por temperatura. Todos los experimentos se realizaron a 25 °C. El DVS se usó para caracterizar la captación de humedad (p/p %) a diferentes humedades relativas (HR). Las muestras (5-10 mg) se

pesaron directamente en la cubeta para muestras del DSV y se expusieron a diferentes humedades relativas.

Resultados

5

Muestra	Humedades relativas (HR)		
	40 %	60 %	80 %
HCl	8,7	11,5	13,0
Citrato	7,1	7,6	8,0

10

Surge claramente de los resultados anteriores que la sal de citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo tiene menor higroscopicidad que la sal de clorhidrato y es por lo tanto más adecuada para preparar formas farmacéuticas.

15

Estabilidad de la solución

Se prepararon soluciones isotónicas de la sal de citrato y de la sal de clorhidrato del 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo (0,1 mg/ml), respectivamente, que contenían ácido ascórbico (0,5 % (p/v)) y se ajustaron a pH 2 y 4 con HCl (2 M) y NaOH (2 M) y se almacenaron durante cuatro semanas entre 4 °C y 8 °C.

20

Método para el análisis.

HPLC:	HP1100
Columna:	Symmetry C18, 5 µm, 3,9 x 150 mm
Tiempo de detención:	5 min
Longitud de onda:	361 nm
Volumen de inyección:	10 µl
Flujo:	1 ml/min

25

Fase móvil solución amortiguadora de fosfato 0,05 M de pH 3: acetonitrilo: solución amortiguadora de fosfato (80:20).

30

36

Resultados

Después del análisis se observó que la sal de clorhidrato del 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo se degradaba aproximadamente en un 10 % mientras que la sal de citrato del 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo era estable y no presentaba ningún producto de degradación.

Fotoestabilidad del principio activo

La base libre, la sal de clorhidrato y la sal de citrato del 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo correspondientes, se evaluaron con respecto a su estabilidad frente a la luz en un gabinete Suntest CPS+. La exposición fue de 250 Wh/m² y 1,2 millones de horas lux durante 29 horas.

Resultados

Tiempo de exposición (horas)	HCl	Citrato	Base libre
0	97,5	99,0	96,6
29 muestra de control (almacenada en la oscuridad)	97,7	99,1	96,1
29	89,0	98,1	83,8

Surge claramente de los resultados anteriores que la sal de citrato del 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo tiene una fotoestabilidad mucho mayor que tanto la sal de clorhidrato como la base libre y por lo tanto es más adecuada para preparar formulas farmacéuticas.

Conclusiones.

Surge claramente de las comparaciones entre la base libre y las sales de clorhidrato y de citrato del 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo que la sal

37

de citrato es más estable frente a la descomposición en comparación con la sal de clorhidrato y por lo tanto más adecuada para preparar formas farmacéuticas.

REIVINDICACIONES

1. Una sal, que es el citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo.
5
2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1 en forma sustancialmente cristalina.
3. La sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que es una forma A caracterizada por los valores d de difracción de rayos X de polvo e intensidad relativa
10 12,7(vs); 6,8(vs); 6,3 (s); 4,38 (s); 4,23 (s) y 3,41(m) Å.
4. Un proceso para la preparación del citrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 que comprende hacer reaccionar 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]1*H*-indol-5-carbonitrilo
15 con ácido cítrico en un solvente.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en que el solvente usado se selecciona del grupo que comprende éteres, alcoholes, cetonas, acetatos o ácidos orgánicos, o sus mezclas, usando opcionalmente agua como aditivo.
20
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 en que el solvente es una mezcla de etanol y agua o acético ácido.
7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 en que dicho
25 proceso se lleva a cabo a una temperatura entre -5 °C y +100 °C.
8. Una formulación farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, opcionalmente en asociación con diluyentes, excipientes o portadores inertes.
30

9. Una sal como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usar en terapia.
10. Uso de una sal como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la
5 fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de afecciones asociadas con la glucógeno sintasa quinasa-3.
11. El uso de una sal como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la
10 fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos cognitivos.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en que el trastorno cognitivo es demencia, déficit cognitivo en la esquizofrenia (CDS), deficiencia cognitiva leve (MCI), deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), disminución cognitiva relacionada con la edad
15 (ARCD) o trastorno cognitivo sin demencia (CIND).
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en que la enfermedad es déficit cognitivo en la esquizofrenia.
- 20 14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en que la demencia está asociada con patologías por ovillos neurofibrilares.
15. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en que la demencia es demencia frontotemporal (FTD), demencia frontotemporal asociada a Parkinson (FTDP), parálisis
25 supranuclear progresiva (PSP), enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, degeneración corticobasal (CBD), lesión cerebral traumática (TBI) o demencia pugilística.
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en que la demencia es la enfermedad de
30 Alzheimer (AD), el síndrome de Down, la demencia vascular, la enfermedad de Parkinson (PD), el parkinsonismo postencefalítico, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia

por VIH, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), las enfermedades de la neurona motora (MND), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o las enfermedades por priones.

5 17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en que la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en que el uso es en el retraso del progreso de la enfermedad de Alzheimer.

10

19. El uso de una sal como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del trastorno por déficit de atención (ADD), el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) o los trastornos afectivos.

15

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en que los trastornos afectivos son el trastorno bipolar incluidos la manía aguda, la depresión bipolar y el mantenimiento bipolar, los trastornos depresivos mayores (MDD) incluidas la depresión, la depresión mayor y la estabilización del humor, los trastornos esquizoafectivos incluida la esquizofrenia, o la distimia.

20

21. Uso de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes tipo I, la diabetes tipo II, la neuropatía diabética, la alopecia o las enfermedades inflamatorias.

25

22. El uso de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos o afecciones óseos en los mamíferos.

30

23. El uso de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis en los mamíferos.

5 24. El uso de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para aumentar la formación ósea en los mamíferos.

25. El uso de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para aumentar la formación de hueso canceloso y/o
10 de hueso nuevo en los mamíferos.

26. El uso de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para aumentar la densidad mineral ósea en un mamífero.

15

27. El uso de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para reducir la incidencia de fracturas en un mamífero.

20 28. El uso de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para mejorar la consolidación de las fracturas en un mamífero.

29. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28, en que dicho
25 mamífero es un ser humano.

30. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28, en que dicho mamífero es un animal.

30

31. Un método de prevención y/o tratamiento de las afecciones asociadas con la glucógeno sintasa quinasa-3, que comprende la administración a un mamífero, incluido el hombre, que necesite dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5

32. Un método de prevención y/o tratamiento de los trastornos cognitivos, que comprende la administración a un mamífero, incluido el hombre, que necesite dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

10

33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en que el trastorno cognitivo es demencia, déficit cognitivo en la esquizofrenia (CDS), deficiencia cognitiva leve (MCI), deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), disminución cognitiva relacionada con la edad (ARCD) o trastorno cognitivo sin demencia (CIND).

15

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en que la enfermedad es el déficit cognitivo en la esquizofrenia.

20

35. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en que la demencia está asociada con patologías por ovillos neurofibrilares.

25

36. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en que la demencia es la demencia frontotemporal (FTD), la demencia frontotemporal asociada a Parkinson (FTDP), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la enfermedad de Pick, la enfermedad de Niemann-Pick, la degeneración corticobasal (CBD), la lesión cerebral traumática (TBI) o la demencia pugilística.

30

37. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en que la demencia es la enfermedad de Alzheimer (AD), el síndrome de Down, la demencia vascular, la enfermedad de Parkinson (PD), el parkinsonismo postencefalítico, la demencia con cuerpos de Lewy, la

demencia por VIH, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), las enfermedades de la neurona motora (MND), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o las enfermedades por priones.

5 38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en que la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en que el tratamiento es para el retraso del progreso de la enfermedad de Alzheimer.

10

40. Un método de prevención y/o tratamiento del trastorno por déficit de atención (ADD), el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) o los trastornos afectivos, que comprende la administración a un mamífero, incluido el hombre, que necesite dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como la
15 definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en que los trastornos afectivos son el trastorno bipolar incluidos la manía aguda, la depresión bipolar y el mantenimiento bipolar, los trastornos depresivos mayores (MDD) incluidas la depresión, la depresión mayor y la
20 estabilización del humor, los trastornos esquizoafectivos incluida la esquizofrenia, o la distimia.

42. Un método de prevención y/o tratamiento de la diabetes tipo I, la diabetes tipo II, la neuropatía diabética, la alopecia o las enfermedades inflamatorias, que comprende la
25 administración a un mamífero, incluido el hombre, que necesite dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

43. Un método de prevención y/o tratamiento de trastornos o afecciones óseas que
30 comprende la administración a un mamífero, que necesite dicha prevención y/o

tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

44. Un método de prevención y/o tratamiento de la osteoporosis que comprende la
5 administración a un mamífero, que necesite dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

45. Un método para aumentar la formación ósea que comprende la administración a un
10 mamífero, que necesite dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

46. Un método para aumentar la formación de hueso canceloso y/o de hueso nuevo que
comprende la administración a un mamífero, que necesite dicha prevención y/o
15 tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

47. Un método para aumentar la densidad mineral ósea que comprende la administración a
un mamífero, que necesite dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad
20 terapéuticamente eficaz de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

48. Un método para disminuir la incidencia de fracturas que comprende la administración
a un mamífero que necesite dicha prevención y/o tratamiento, de una cantidad
25 terapéuticamente eficaz de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

49. Un método para mejorar la consolidación de las fracturas que comprende la
administración a un mamífero, que necesite dicha prevención y/o tratamiento, de una
30 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el descrito en cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3.

50. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 49, en que dicho mamífero es un ser humano.

5

51. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 49, en que dicho mamífero es un animal.