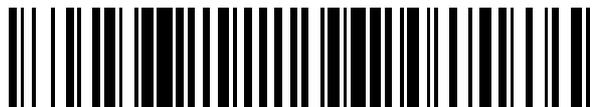


19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 402 503**

21 Número de solicitud: 201131582

51 Int. Cl.:

A61K 31/435 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

30.09.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

06.05.2013

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)
C/ SERRANO, 117
28006 MADRID ES**

72 Inventor/es:

**MARTÍNEZ GIL, Ana;
GIL AYUSO-GONTÁN, Carmen;
PALOMO RUIZ, Valle;
PÉREZ MARTÍN, Concepción y
PÉREZ FERNÁNDEZ, Daniel I.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel54 Título: **MODULADORES ALOSTÉRICOS DE GSK-3 DE NATURALEZA HETEROCÍCLICA.**

57 Resumen:

Moduladores alostéricos de GSK-3 de naturaleza heterocíclica.

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos de quinolinas sustituidas como inhibidores alostéricos del enzima glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3). Estos compuestos, por tanto, son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en las que GSK-3 esté implicada, tales como, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer, diabetes, así como para promover diversos procesos regenerativos.

ES 2 402 503 A1

DESCRIPCIÓN

**MODULADORES ALOSTÉRICOS DE GSK-3 DE NATURALEZA
HETEROCÍCLICA**

5 La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos de quinolinas
sustituidas como inhibidores alostéricos del enzima glucógeno sintasa
quinasa 3 (GSK-3). Estos compuestos, por tanto, son útiles para la
fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de
10 enfermedades en las que GSK-3 esté implicada, tales como, enfermedades
neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer, diabetes, así como
para promover diversos procesos regenerativos. Por tanto, la invención se
podría encuadrar en el campo de la química farmacéutica.

ESTADO DE LA TÉCNICA

15 La glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) es una enzima de la familia de las
quinasas que cataliza la fosforilación de residuos de serina o treonina en
diversos sustratos. Originariamente fue descubierta por su papel en la
biosíntesis del glucógeno, al cual debe su nombre [Rylatt, D.B.; Aitken, A.;
Bilham, T.; Condon, G.D.; Embi, N.; Cohen, P. Glycogen Synthase Kinase 3
20 from rabbit skeletal muscle. Separation from cyclic-AMP-dependent protein
kinase and phosphorylase kinase. Eur J Biochem. 1980 107, 519-527]. Esta
enzima juega un papel clave en varias rutas de señalización celular, entre
las que se encuentran las rutas de Wnt, el ciclo de división celular,
inflamación, proliferación celular, la respuesta de daño en el ADN, la muerte
25 y supervivencia celular y la diferenciación neuronal entre otras [Phukan, S.;
Babu, V.S.; Kannoji, A.; Hariharan, R.; Balaji, V.N. GSK3beta: role in
therapeutic landscape and development of modulators. Br. J. Pharmacol.
2010, 160, 1-19]. Recientemente se ha demostrado que una
sobreexpresión/superactivación de GSK-3 es suficiente para inducir la
30 muerte neuronal, relacionándose con diversas patologías tales como
desórdenes bipolares, enfermedades neurodegenerativas, en especial la
enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo II y enfermedades inflamatorias

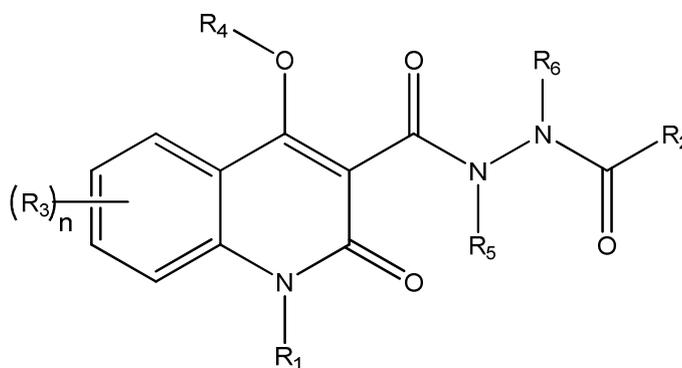
crónicas [Kannoji, A., Phukan, S., Sudher, V., Balaji, V.N. "GSK3beta: a master switch and a promising target". *Expert Opin Ther Targets*. 2008, 12, 1443-1455].

5 En los últimos años se han sintetizado numerosos inhibidores de GSK-3, que resultan moléculas prometedoras para el tratamiento de enfermedades diversas, como la diabetes, cáncer y enfermedades neurodegenerativas [Martínez, A. Preclinical efficacy on GSK-3 inhibitors: towards a future generation of powerful drugs. *Med. Res. Rev.* 2008, 28, 773-796]. Sin embargo, y dado que el quinoma humano está formado por más de 500 quinasas con gran identidad en el sitio catalítico, es decir el de unión al ATP, el descubrimiento y/o diseño de inhibidores específicos para una quinasa determinada es un reto abierto. Una de las posibilidades de aumentar esta selectividad en quinasas es diseñando moduladores alóstericos [Eglen, R.; Reisine, T. Drug discovery and the human kinome: recent trends. *Pharmacol. Ther.* 2011, 130, 144-156]. Estos compuestos generalmente se unen a regiones únicas y específicas de la quinasa, induciendo cambios conformacionales, y resultando muy útiles cuando aparecen resistencias debidas a los inhibidores que compiten con el adenosín trifosfato (ATP) [McInnes, C.; Fischer, P.M. Strategies for the design of potent and selective kinase inhibitors. *Curr. Pharm. Des.* 2005, 11, 1845-1863]. Además, los moduladores alostéricos proporcionan una modulación suave del enzima correspondiente lo que es particularmente importante en la inhibición de GSK-3. [Martinez, A., Gil, C., Perez, D.I. Glycogen synthase kinase 3 inhibitors in the next horizon for Alzheimer's disease treatment" *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2011, doi: 10,4061/2011/280502]. En este caso, sólo la sobreexpresión/superactivación aberrante de GSK-3 debe inhibirse para tratar las patologías donde esté implicada esta quinasa.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención presenta una familia de compuestos, y su modo de obtención, que poseen la capacidad de inhibir la enzima GSK-3 en orden micromolar. Los estudios cinéticos de inhibición de la GSK-3 que se presentan, muestran estos compuestos como inhibidores alostéricos de GSK-3. Por otro lado, estos compuestos son capaces de disminuir la inflamación en modelos celulares que aquí se presentan.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

o sus sales, solvatos o estereoisómeros,

donde R_1 se selecciona entre H o un grupo alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, R_2 es un grupo alquilo C_5-C_{15} opcionalmente sustituido, R_3 se selecciona entre H, halógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido o un grupo $-(O)$ -alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, n es un valor entre 1 y 4, R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre H o un grupo alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando R_1 es etilo o H y R_3, R_4, R_5 y R_6 son H, R_2 no puede ser heptilo,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad que se selecciona entre enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer, diabetes, o para promover procesos regenerativos.

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 15 átomos de carbono y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, propilo, etilo, metilo, isopropilo, undecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, etc. Estos radicales alquilo pueden estar 5 opcionalmente sustituidos en una o más posiciones por uno o más grupos tales como hidroxilo, aminas, amidas, oxo, ciano, halógenos, arilo, etc.

El término "arilo" se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos sencillos o múltiples, que tienen de entre 5 a 18 eslabones en los que se ha 10 eliminado un protón del anillo. Preferentemente el grupo arilo tiene de 5 a 7 átomos de carbono. Los grupos arilo son por ejemplo, pero sin limitarse a fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales 15 como alquilo, hidroxilo, aminas, amida, ciano halógenos, etc.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

En una realización preferida de la presente invención, R_4 , R_5 y R_6 son H. 20

En otra realización preferida de la presente invención, R_1 es H o un grupo alquilo C_1 - C_3 , más preferiblemente R_1 es H, metilo o etilo.

En otra realización preferida de la presente invención, R_2 es un grupo alquilo 25 C_7 - C_{11} , más preferiblemente R_2 es un grupo alquilo C_7 o un grupo alquilo C_{11} .

En el compuesto de fórmula (I) de la invención, cuando R_3 es un grupo halógeno, preferiblemente es Cl o F y más preferiblemente n es 1. 30

Una realización más preferida se refiere al uso de un compuesto que se selecciona del siguiente grupo:

- 4-Hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 5 ▪ N'-Dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 10 ▪ 6-Fluor-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida,

o sus sales, solvatos o estereoisómeros para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad que se selecciona entre enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer, diabetes, o para promover procesos regenerativos.

Los compuestos de la presente invención, tanto de fórmula general (I) como de fórmula general (II) son inhibidores alostéricos de GSK-3, por tanto, estos compuestos se utilizan para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en las que está implicada esta enzima. Los inhibidores alostéricos producen una modulación de las enzimas más suave que los inhibidores competitivos, con valores de CI_{50} del orden micromolar. La enzima GSK-3 está implicada en múltiples rutas de señalización celular, por lo que los inhibidores de esta enzima dirigidos a una ruta específica relacionada con una patología concreta acaban afectando a otras vías, generando así efectos secundarios indeseados. Una modulación alostérica de GSK-3 supone menor impacto sobre las rutas que no están relacionadas con la enfermedad a tratar, por lo que se minimizarían los efectos secundarios en un paciente.

5 Las enfermedades neurodegenerativas se pueden seleccionar de la lista que comprende, pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefalítico, distonias, síndrome de Tourette, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, trastornos de déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal o enfermedades neuromusculares.

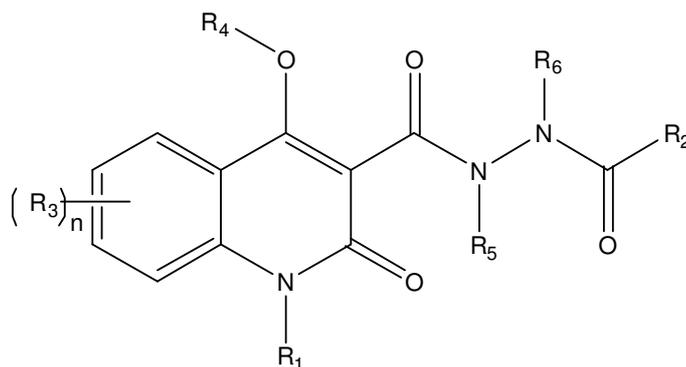
10 Las enfermedades inflamatorias se pueden seleccionar, pero sin limitarse, de entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, aterosclerosis, vasculitis o esclerosis múltiple.

15 El cáncer se puede seleccionar, pero sin limitarse, de entre glioblastoma, leucemias, linfomas, cáncer de pulmón, de mama, de próstata o de colon.

La diabetes puede ser diabetes tipo II insulino no dependiente.

20 En el proceso regenerativo a promover mediante el uso de compuestos de fórmula (I), preferiblemente está implicada la diferenciación de las células madres del sistema nervioso, del sistema hematopoyético, del sistema óseo o del miocardio.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II):



(II)

o sus sales, solvatos o estereoisómeros,
donde R₁ se selecciona entre H o un grupo alquilo C₁-C₅ opcionalmente
sustituido, R₂ es un grupo alquilo C₅-C₁₅ opcionalmente sustituido, R₃ es un
5 halógeno, n es un valor entre 1 y 4, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan
independientemente entre H o un grupo alquilo C₁-C₅ opcionalmente
sustituido.

En una realización preferida de los compuestos la presente invención, R₄, R₅
10 y R₆ son H.

En otra realización preferida de los compuestos la presente invención, R₁ es
H o un grupo alquilo C₁-C₃, más preferiblemente R₁ es H.

15 En otra realización preferida de los compuestos la presente invención, R₂ es
un grupo alquilo C₇- C₁₁, más preferiblemente R₂ es un grupo alquilo C₇ o un
grupo alquilo C₁₁.

En otra realización preferida R₃ es Cl o F y más preferiblemente n es 1.
20

Una realización más preferida de los compuestos de fórmula (II), comprende
los siguientes compuestos:

- 7-Cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-
25 carbohidrazida, o
- 6-Fluor-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-
carbohidrazida,

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un
30 compuesto de fórmula (II) según descrito anteriormente para la fabricación
de un medicamento.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) según descrito anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado. En una realización preferida, esta composición además comprende otro principio activo conocido y usado para el tratamiento y/o prevención de alguna de las enfermedades arriba mencionadas.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) o por la fórmula (II), y más concretamente, los compuestos específicos pertenecientes a esta fórmula general anteriormente descrita pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación bien conocidos por los técnicos en la materia.

Los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) para uso terapéutico se preparan en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración del compuesto de fórmula (I) proporcionado por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, u en otros habituales o similares de la Farmacopeas Española y en Estados Unidos.

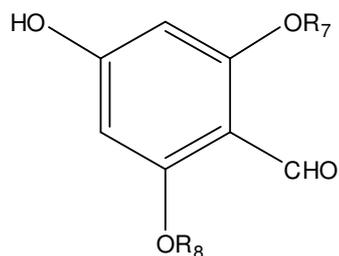
Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o

^{14}C o un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están dentro del alcance de esta invención.

5 En un último aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) que comprende las siguientes etapas:

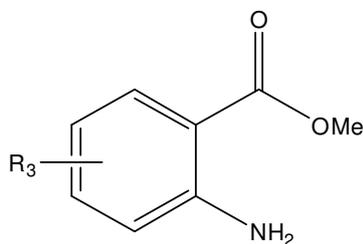
1) Reacción de una resina con un compuesto de fórmula (III)



(III)

10 donde R_7 y R_8 son grupos alquilo C_1 - C_5 iguales o diferentes.

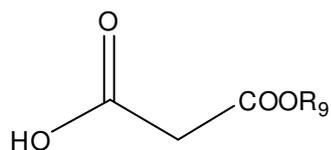
2) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un producto de fórmula (IV):



(IV)

15 donde R_3 se define como anteriormente.

3) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un compuesto de fórmula (V):

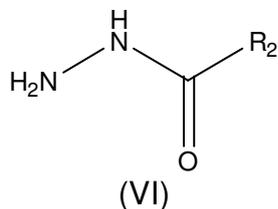


(V)

20 donde R_9 es un grupo alquilo C_1 - C_5

4) Ciclación del producto obtenido en la etapa anterior.

- 5) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un compuesto de fórmula (VI):



donde R_2 se define como anteriormente.

5

En una realización preferida del procedimiento de la invención, R_7 y R_8 son, de manera independiente un grupo alquilo C_1-C_3 , y más preferiblemente son un grupo metilo.

10

En una realización preferida del procedimiento de la invención, R_9 un grupo alquilo C_1-C_3 , y más preferiblemente es un grupo etilo.

15

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

20

FIGURAS

25

Figura 1. Muestra el gráfico de dobles de recíprocos. Las concentraciones de ATP se variaron de 1 a 50 μM , mientras que la concentración de péptido GS-2 se mantuvo constante a 12,5 μM . Las concentraciones utilizadas del inhibidor (compuesto 6) se muestran en el gráfico.

Figura 2. Muestra el gráfico de dobles de recíprocos. Las concentraciones de GS-2 se variaron de 15,5 a 100 μM , mientras que la concentración de ATP se mantuvo constante a 1 μM . Las concentraciones utilizadas del inhibidor (compuesto 6) se muestran en el gráfico.

5

Figura 3. Muestra la disminución de la actividad inflamatoria en cultivos celulares en presencia de concentraciones variables del compuesto 6.

EJEMPLOS

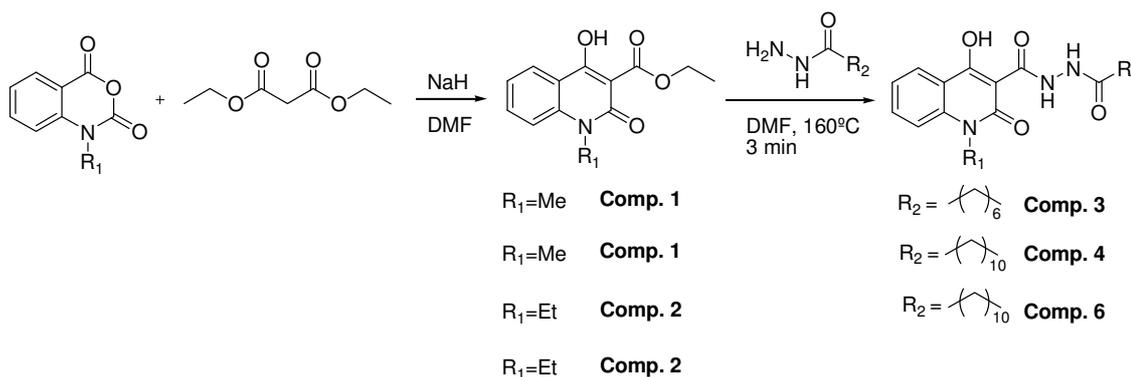
10

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de la invención.

15

Los compuestos 1-17 fueron sintetizados de acuerdo con las rutas sintéticas que se recogen en los esquemas 1 y 2.

Procedimiento general de síntesis de los compuestos 1 y 2.



20

Esquema 1

25

Se disuelve el anhídrido correspondiente (1 equiv) en 40ml de DMF y se añade el hidruro sódico (1,2 equiv) y el malonato de dietilo (1,2 equiv). A continuación, se calienta a 85°C durante 6h. Tras este tiempo se deja enfriar

la mezcla y se acidifica con una disolución de HCl 1M. Al llegar a medio ácido precipita un sólido blanco que tras ser filtrado resulta ser el compuesto final puro.

5 4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (1).
Rendimiento 56%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 – 7,11 (m, 3H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,99 (sa, 1H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172,8, 171,8, 159,7, 141,4, 134,5, 125,9, 122,0, 115,0, 114,3, 98,1, 62,4, 29,35, 14,44. P.f.= 95-96°C. HPLC: Pureza >99%. MS (ES): m/z = 248, 201, 133. Análisis Elemental ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$) Calculado: C 63,15%; H 5,30%; N 5,67%. Hallado: C 63,31%; H 5,08%; N 5,77%.

15 1-Etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (2).
Rendimiento 56%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14,22 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 8,7, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,16 (m, 2H), 4,51 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172,5, 171,4, 159,0, 140,1, 134,1, 125,7, 121,5, 114,9, 113,8, 97,7, 62,1, 37,0, 14,0, 12,5. P.f.= 68-69°C. HPLC: Pureza 97%. MS (ES): m/z = 263, 217, 187.

Procedimiento general de síntesis de los compuestos 3-6.

25 Se ponen en un matraz 1 equivalente de 1 ó 2 según se indica en cada caso, la hidrazida correspondiente (1 equiv) y 0,2 ml de DMF y se calienta a 160°C durante 3 min. Se deja enfriar, se añade MeOH con mucho cuidado, precipitando un sólido blanco que se filtra y purifica con lavados de MeOH.

30 4-Hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (3).
Reactivos: Compuesto 1 y octanoilhidrazida.
Rendimiento 99%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 15,49 (s, 1H), 12,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,44 – 2,20 (t, J = 7,6 Hz,

2H), 1,90 – 1,56 (m, 2H), 1,45 – 1,18 (m, 8H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172,4, 171,4, 166,9, 162,4, 140,2, 134,8, 126,2, 129,9, 115,8, 115,1, 96,1, 34,4, 31,8, 31,3, 29,6, 29,4, 25,4, 22,7, 14,1. P.f.= 157-158°C. HPLC: Pureza >99%. MS (ES): m/z = 360, 234. Análisis Elemental ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$) Calculado: C 63,49%; H 7,01%; N 11,69%. Hallado: C 63,76%; H 6,94%; N 11,65%.

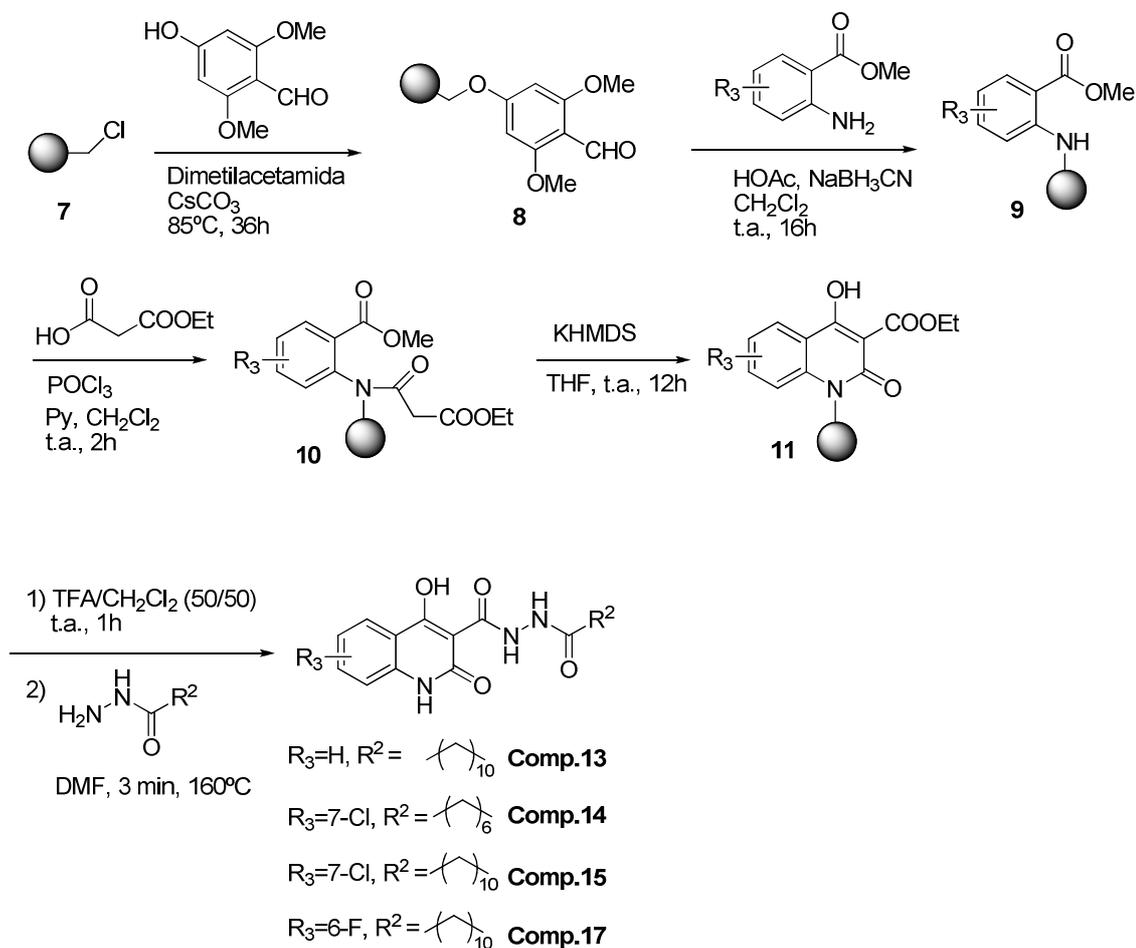
N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (4). Reactivos: Compuesto 1 y dodecanoilhidrazida.

10 Rendimiento 93%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 15,50 (s, 1H), 12,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 2H), 1,26 (s, 16H), 0,88 (t, J = 6,6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171,1, 169,0, 166,6, 161,9, 140,1, 134,1, 125,4, 122,5, 115,6, 114,3, 96,2, 34,4, 31,8, 29,5, 29,4, 29,3, 29,1, 25,4, 22,6, 14,0. P.f.= 219-220°C. HPLC: Pureza >99%. MS (ES): m/z = 416, 234. Análisis Elemental ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$) Calculado: C 66,48%; H 8,00%; N 10,11%. Hallado: C 64,76%; H 7,79%; N 10,27%.

20 N'-Dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida (6). Reactivos: Compuesto 2 y dodecanoilhidrazida.

25 Rendimiento 91%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 16,22 (s, 1H), 12,05 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 10,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,23 (m, 19H), 0,84 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 171,3, 170,3, 167,9, 161,5, 139,5, 135,2, 125,3, 123,2, 115,8, 96,4, 37,6, 33,7, 31,9, 29,6, 29,5, 29,3, 29,2, 25,6, 22,7, 14,5, 13,3. P.f.= 133-134°C. HPLC: Pureza >99%. MS (ES): m/z = 430, 248. Análisis Elemental ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$) Calculado: C 67,11%; H 8,21%; N 9,78%. Hallado: C 67,40%; H 8,31%; N 9,88%.

Procedimiento general de síntesis de los compuestos 12-17



Esquema 2

- 5 La resina de Merrifield (7) (1 equiv) se añade sobre dimetilacetamida seca y la mezcla se burbujea con argón. Se añade el 4-hidroxi-2,6-dimetoxibenzaldehído (2,13 equiv) disuelto en dimetilacetamida y el carbonato de cesio (2,56 equiv). Se cierra el vial herméticamente y se deja reaccionar a 85°C durante 36h. Tras lavar convenientemente la resina 8 se
- 10 añade diclorometano seco, el derivado del benzoato de metilo correspondiente (3 equiv) y triacetoxiborohidruro sódico (3 equiv). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 16h. Tras los lavados correspondientes se añade diclorometano seco a la resina 9, el monomalonato de etilo (3 equiv), oxicloruro de fosforilo (3 equiv) y piridina (6
- 15 equiv) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 2h. Tras los

lavados correspondientes se añade THF seco sobre la resina 10 y una disolución 0,5 M de KHMDS en tolueno (10 equiv) y se deja reaccionar durante 12h a temperatura ambiente. Tras los lavados correspondientes se lleva a cabo el desanclaje de la resina 11 empleando una disolución de TFA/CH₂Cl₂ (50:50) y agitando durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el filtrado se lava con agua. La fase orgánica se seca con MgSO₄ y el disolvente es evaporado a presión reducida. El producto obtenido se hace reaccionar con la hidrazida correspondiente (1 equiv) en DMF y se calienta a 160°C durante 3 min. Se deja enfriar, se añade MeOH y precipita un sólido blanco que se filtra, purificándose a continuación con lavados de MeOH.

N'-Dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (13).

Reactivos: antranilato de metilo y dodecanoilhidrazida.

Rendimiento 98%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 16,11 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,25 (s, 16H), 0,85 (t, J = 6,2 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 172,2, 170,0, 167,8, 162,3, 139,1, 134,5, 124,3, 122,9, 116,3, 114,5, 99,4, 33,2, 31,6, 31,0, 29,3, 29,0, 28,8, 25,3, 22,4, 14,3. P.f.= 256-257°C. HPLC: Pureza >99%. MS (ES): m/z = 402, 220. Análisis Elemental (C₂₂H₃₁N₃O₄) Calculado: C 65,81%; H 7,78%; N 10,47%. Hallado: C 66,02%; H 7,83%; N 10,74%.

7-Cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (14).

Reactivos: 2-amino-4-clorobenzoato de metilo y octanoilhidrazida.

Rendimiento 86%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 16,11 (sa, 1H), 12,09 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 10,71 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,16 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,61 – 1,42 (m, 2H), 1,25 (s, 2H), 0,85 (t, J = 6,6 Hz, 3H). P.f.= 290-291°C. HPLC: Pureza 95%. MS (ES): m/z = 380, 254, 222.

7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (15).

Reactivos: 2-amino-4-clorobenzoato de metilo y dodecanoilhidrazida.

Rendimiento última reacción 92%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 16,21 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,20 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,53 (s, 2H), 1,23 (s, 12H), 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 3H). P.f.= 291-292°C. HPLC: Pureza 97%. MS (ES): m/z = 436, 254, 222.

6-Fluor-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida (17).

Reactivos: 2-amino-5-fluorbenzoato de metilo y dodecanoilhidrazida.

Rendimiento 93%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,86 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,66 – 1,42 (m, 2H), 1,24 (s, 14H), 0,83 (t, J = 6,9 Hz, 3H). P.f.= 178-179°C. HPLC: Pureza 95%. MS (ES): m/z = 420, 238, 206.

Medida de la inhibición de GSK-3β

Los ensayos de inhibición enzimática se realizaron utilizando la metodología del método luminométrico de kinasa-glo®. La enzima humana recombinante GSK3 (nº catálogo 14-306) se adquirió de Upstate (Dundee, UK). El polipéptido fosforilado se sintetizó por American Peptide Inc (Sunnyvale, CA). El kit de quinasa luminiscente (nº catálogo V6711) se obtuvo de Promega. El ATP y otros reactivos se compraron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)

25

Los ensayos fueron realizados en buffer utilizando placas de 96 pocillos. 10µl del compuesto a ensayar (disuelto en DMSO a una concentración de 1mM, y a su vez disuelto en buffer hasta la concentración necesaria para el experimento) y 10µl (20ng) de la enzima se añaden a cada pocillo seguidos de 20µl de buffer que contiene 25µM del sustrato y 1µM de ATP. La concentración final de DMSO en el experimento no excedió el 1%. Tras una incubación de media hora a 30°C se para la reacción enzimática con 40µl del

30

reactivo de kinasa-glo®. La luminiscencia se mide tras diez minutos usando un POLARstar Optima *multimode reader*. La actividad es proporcional a la diferencia entre el ATP total y el consumido. Las actividades de inhibición se calcularon en función de la actividad máxima, medida en ausencia de inhibidor.

5

Tabla 1. Concentración inhibitoria 50 (CI50) de algunos de los compuestos de fórmula (I)

Compuesto	CI50GSK-3 β (μ M)
3	8,67 \pm 0,40
4	7,35 \pm 0,23
6	2,85 \pm 0,36
13	4,47 \pm 0,29
14	9,00 \pm 0,30
15	3,12 \pm 0,03
17	5,81 \pm 0,76

10

Estudios cinéticos en la inhibición de GSK-3 β

Con el fin de determinar el modo de unión de estos compuestos se han llevado a cabo diferentes estudios cinéticos variando tanto los tiempos de reacción, como la concentración de ATP y la concentración de sustrato. Así, cuando se lleva a cabo el estudio cinético a diferentes tiempos de incubación del enzima con el inhibidor 6 y a dos concentraciones diferentes de inhibidor, se observa que el % de inhibición enzimática no varía por lo que se puede concluir que es un inhibidor reversible.

15

20

Tabla 2. Estudio de la inhibición de GSK-3 β por el compuesto 6 en función del tiempo.

Tiempo de pre-incubación E+I (min)	[Comp. 6] 10 μ M		[Comp. 6] 5 μ M	
	% inhibición	desviación	% inhibición	desviación
0	61,400072	3,68932987	27,4181566	0,94012209
5	63,0369001	5,63307429	30,3138744	4,02663481
10	62,2631193	1,73621051	30,1825742	1,13957388

Los estudios cinéticos variando la concentración de ATP desde 1 a 50 μ M y la del inhibidor 6 de 5 a 10 μ M se realizaron utilizando el ADP-Glo™ Kinase Assay. La representación de dobles recíprocos (Figura 1) muestra cómo el corte con el eje vertical ($1/V$) aumenta cuando la concentración del compuesto 6 aumenta (de 5 a 10 μ M), mientras que el corte con el eje horizontal ($1/[ATP]$) no cambia. Esto significa que, mientras la actividad máxima del enzima (V_{max}) disminuye en presencia del inhibidor, la constante de Michaelis–Menten (K_m) permanece invariante. Estos resultados son compatibles con el hecho de que 6 actúe como un inhibidor de GSK-3 β no competitivo con ATP, ya que un aumento en la concentración de ATP (de 1 a 50 μ M) no interfiere con la inhibición enzimática.

Por otra parte, también se ha estudiado la dependencia de la actividad de GSK-3 β en presencia de estos inhibidores en función de la concentración del sustrato, el péptido GS-2, utilizado en los ensayos. En estos estudios cinéticos se ha variado la concentración de GS-2 desde 15,5 a 100 μ M manteniendo la concentración de ATP constante a 1 μ M. La representación de dobles recíprocos (Figura 2) muestra de nuevo cómo el corte con el eje vertical ($1/V$) aumenta cuando la concentración del compuesto 6 aumenta (de 5 a 10 μ M), mientras que el corte con el eje horizontal ($1/[GS-2]$) no cambia. Esto significa que, mientras la actividad máxima del enzima (V_{max}) disminuye en presencia del inhibidor, la constante de Michaelis–Menten (K_m) permanece invariante. Estos resultados son compatibles con el hecho de que el compuesto 6 actúe como un inhibidor de GSK-3 β no competitivo

con sustrato, ya que un aumento en la concentración de GS-2 (de 15,5 a 100 μM) no interfiere con la inhibición enzimática.

5 Todos los estudios enzimáticos, tanto de niveles de actividad, como cinéticos aquí descritos, son compatibles con una modulación alostérica por parte de estos inhibidores sobre el enzima GSK-3 β .

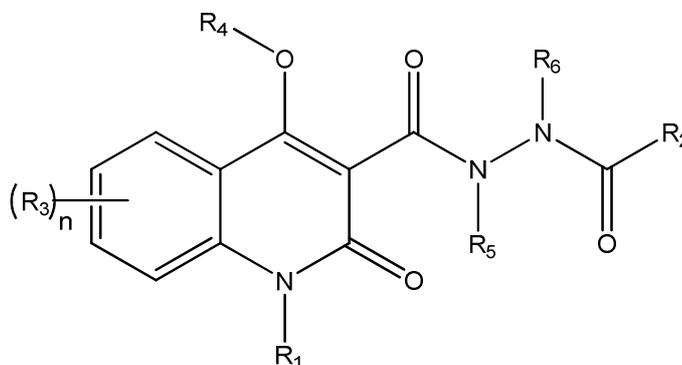
Determinación de la actividad antiinflamatoria en modelos celulares.

10 Se utiliza un cultivo en monocapa de Células RAW 264,7 creciendo en placas de 96 pocillos. Las células se tratan durante 1h con los compuestos evaluados. A continuación se estimula la actividad inflamatoria con 0,4 $\mu\text{g/ml}$ de LPS durante 24 h. Pasado este tiempo se valora la producción de nitritos por el método Griess. Brevemente, 50 μl de sobrenadante se transfiere a
15 placas de 96 pocillos y se añaden 50 μl de reactivo Griess. La mezcla se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente y la absorbancia a 520 nm se mide en un lector de microplacas.

20 Con el fin de determinar la capacidad de reducir la activación de la inflamación de los inhibidores alostéricos de GSK-3 β en cultivos celulares, se ha evaluado el compuesto 6 a diversas concentraciones (1,25, 2,5, 5 y 10 μM), encontrando un efecto en la disminución de la liberación de nitritos dependiente de dosis.

REIVINDICACIONES

1.- Uso de un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

5

o sus sales, solvatos o estereoisómeros,

donde R_1 se selecciona entre H o un grupo alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, R_2 es un grupo alquilo C_5-C_{15} opcionalmente sustituido, R_3 se selecciona entre H, halógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido o un grupo $-(O)$ -alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, n es un valor entre 1 y 4, R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre H o un grupo alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando R_1 es etilo o H y R_3, R_4 , R_5 y R_6 son H, R_2 no puede ser heptilo,

10

15

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad que se selecciona entre enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer, diabetes, o para promover procesos regenerativos.

20

2.- Uso de un compuesto según la reivindicación 1, donde R_4 , R_5 y R_6 son H.

3.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R_1 es H.

25

4.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R_1 es metilo.

5.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R_1 es etilo.

5 6.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R_2 es un grupo alquilo C_7 .

7.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R_2 es un grupo alquilo C_{11} .

10

8.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R_3 es H.

15 9.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R_3 es Cl o F.

10.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde n es 1.

20 11.- Uso de un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona del siguiente grupo:

- 4-Hidroxi-1-metil-N'-octanoil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- 25 ▪ N'-Dodecanoil-1-etil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbohidrazida
- N'-Dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 30 ▪ 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida, o

- 6-Fluor-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida,

5 12.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálico, distonias, síndrome de Tourette, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, trastornos de déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal o enfermedades neuromusculares.

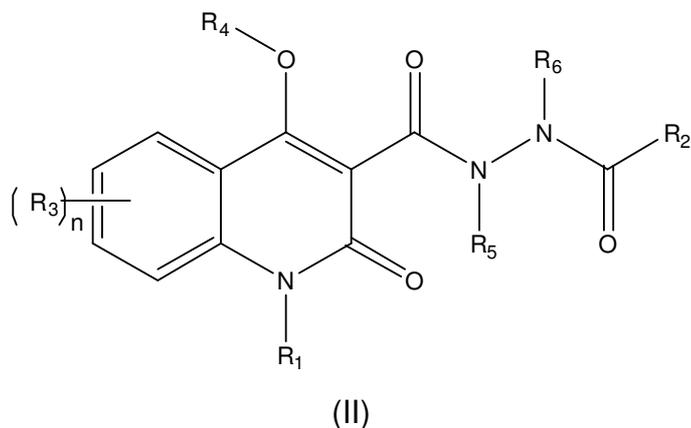
15 13.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde la enfermedad inflamatoria se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, aterosclerosis, vasculitis o esclerosis múltiple.

20 14.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde el cáncer se selecciona entre glioblastoma, leucemias, linfomas, cáncer de pulmón, de mama, de próstata o de colon.

15.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde la diabetes es diabetes tipo II insulino no dependiente.

25 16.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde en el proceso regenerativo está implicada la diferenciación de las células madres del sistema nervioso, del sistema hematopoyético, del sistema óseo o del miocardio.

17.- Compuesto de fórmula (II)



(II)

o sus sales, solvatos o estereoisómeros,

5 donde R₁ se selecciona entre H o un grupo alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido, R₂ es un grupo alquilo C₅-C₁₅ opcionalmente sustituido, R₃ es un halógeno, n es un valor entre 1 y 4, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre H o un grupo alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido.

10 18.- Compuesto según la reivindicación 17 donde R₄, R₅ y R₆ son H.

19.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 17 ó 18, donde R₁ es H.

15 20.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 donde R₂ es un grupo alquilo C₁₁.

21.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 donde R₂ es un grupo alquilo C₇.

20

22.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21 donde R₃ se selecciona entre cloro o flúor.

23.- Compuesto según la reivindicación anterior, donde n es 1.

25

24.- Compuesto según la reivindicación 17, donde dicho compuesto se selecciona de entre el siguiente grupo:

- 7-Cloro-4-hidroxi-N'-octanoil-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida
- 7-Cloro-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida, o
- 6-Fluor-N'-dodecanoil-4-hidroxi-2-oxo-2-hidroquinolin-3-carbohidrazida.

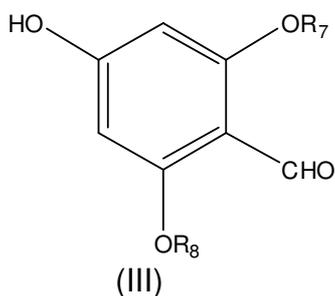
25.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24 para la fabricación de un medicamento.

26.- Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24.

27.- Composición según la reivindicación 26 que además comprende otro principio activo.

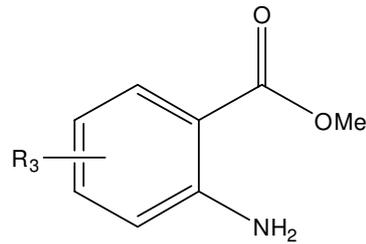
28.- Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 17 que comprende las siguientes etapas:

- 1) Reacción de una resina con un compuesto de fórmula (III)



donde R₇ y R₈ son grupos alquilo C₁-C₅ iguales o diferentes.

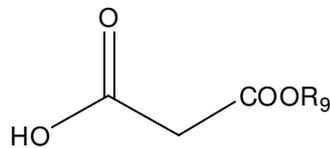
- 2) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un producto de fórmula (IV):



(IV)

donde R_3 se define como en la reivindicación 17.

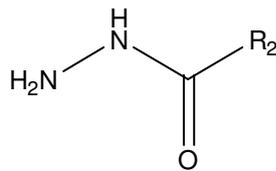
- 5 3) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un compuesto de fórmula (V):



(V)

donde R_9 es un grupo alquilo C_1-C_5

- 10 4) Ciclación del producto obtenido en la etapa anterior.
5) Reacción del producto obtenido en la etapa anterior con un compuesto de fórmula (VI):

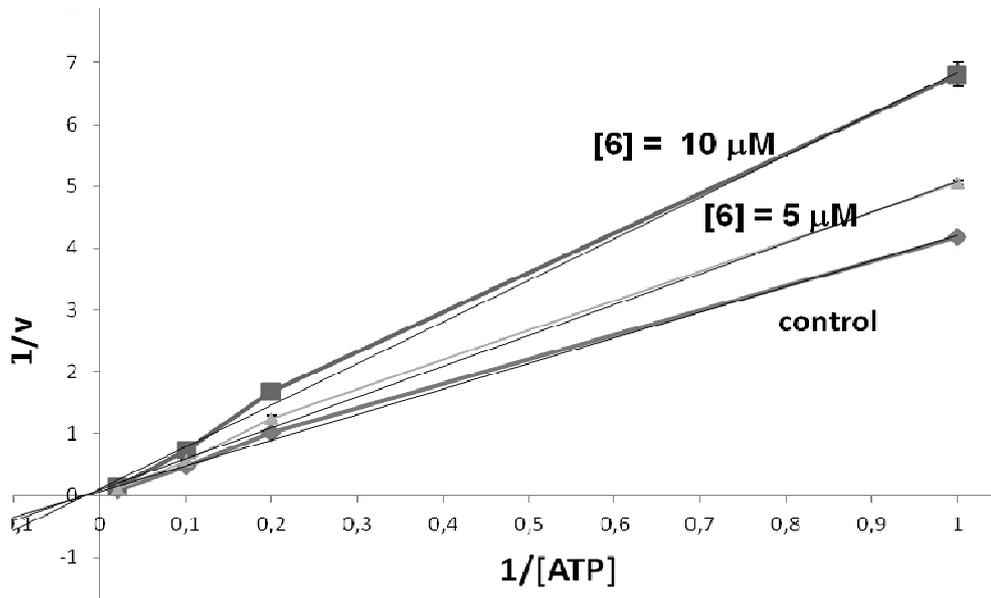


(VI)

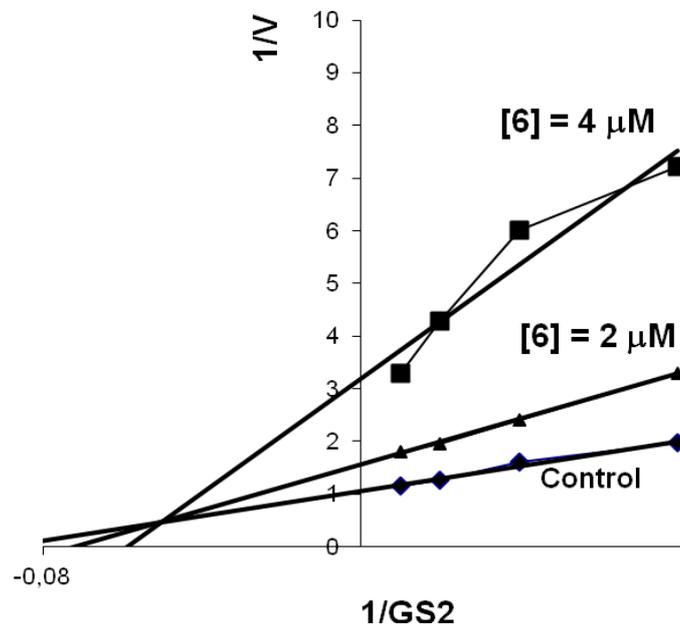
donde R_2 se define como en la reivindicación 17.

- 15 29.- Procedimiento según la reivindicación 28 donde R_7 y R_8 son metilo.

30.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 28 ó 29 donde R_9 es etilo.



FIG,1



FIG,2

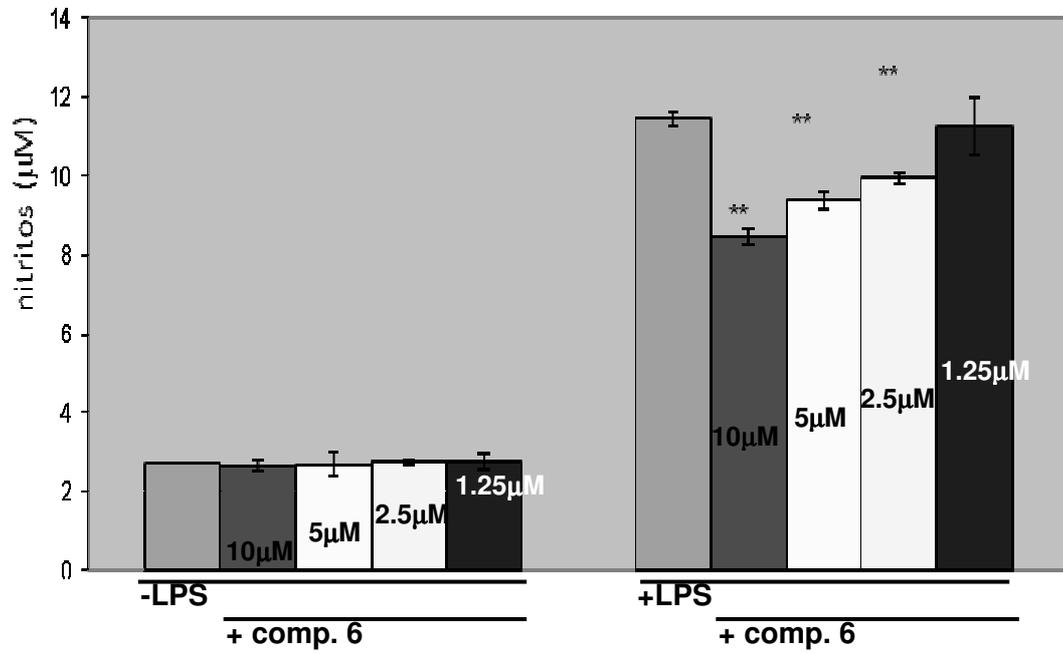


FIG. 3



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 201131582

②² Fecha de presentación de la solicitud: 30.09.2011

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤¹ Int. Cl.: **A61K31/435** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	LU, J. et al.: "In vitro and in vivo activities of a new lead compound 12906 against mycobacterium tuberculosis". Pharmacology, 2010, vol. 85, páginas 365-371, ISSN 0031-7012, tabla 1, compuesto 12906, página 366, columna 1, líneas 13-29.	1-30
A	DENG, J. et al.: "Discovery of novel anticancer compounds based on a quinoxaline hidrazine pharmacophore". Chem. Med. Chem. 2008, vol. 3, páginas 1677-1686, ISSN 1860-7179, página 11683, compuesto 25.	1-30
A	US 20090325948 A1 (HURLEY et al.) 31.12.2009, fórmula X.	1-30

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
04.02.2013

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, BIOSIS, NPLI, EMBASE, XPESP, XPESP2, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 04.02.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-30	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-30	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	LU, J. et al.: "In vitro and in vivo activities of a new lead compound 12906 against mycobacterium tuberculosis". Pharmacology, 2010, vol. 85, páginas 365-371, ISSN 0031-7012, tabla 1, compuesto 12906, página 366, columna 1, líneas 13-29.	
D02	DENG, J. et al.: "Discovery of novel anticancer compounds based on a quinoxaline hidrazine pharmacophore". Chem. Med. Chem. 2008, vol. 3, páginas 1677-1686, ISSN 1860-7179, página 11683, compuesto 25.	
D03	US 20090325948 A1 (HURLEY et al.)	31.12.2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere al uso de un compuesto de fórmula I (derivados de quinolina) como moduladores alostéricos de GSK-3 y se usan en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre las enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, cáncer, diabetes o para promover procesos regenerativos. Se reivindican asimismo compuestos de fórmula II, composiciones farmacéuticas que los contienen y procedimiento de obtención de dichos compuestos.

El documento D1 se refiere a la actividad de un compuesto denominado 12906 (1 etil-4 hidroxil-2 oxo-N' tridecanoil-1,2 dihidroquinolina-3 carbohidrazida) contra la tuberculosis por micobacterium (ver compuesto tabla I). Dicho compuesto difiere de los compuestos de las reivindicaciones 17-24, en el radical unido al grupo fenilo siendo siempre halógeno en los compuestos de fórmula II.

Los documentos D2 y D3 se refieren a derivados de quinoxalina hidrazina con distintas actividades farmacológicas como el cáncer o infecciones bacterianas. Sin embargo estos compuestos difieren en sus estructuras de los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

Por lo tanto, a la vista de los documentos citados, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-30 tiene novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.