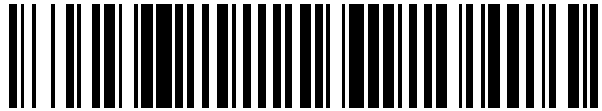


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 578**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61P 37/02** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2004 E 04730871 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 1633363**

54 Título: **Piridinilacetónitrilos**

30 Prioridad:

**08.05.2003 EP 03101281**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**22.04.2013**

73 Titular/es:

**MERCK SERONO SA (100.0%)  
CENTRE INDUSTRIEL  
1267 COINSINS, VAUD, CH**

72 Inventor/es:

**SCHWARZ, MATTHIAS;  
GAILLARD, PASCALEDOMAIN DE LA PRASLE;  
GOTTELAND, JEAN-PIERRE;  
THOMAS, RUSSELL, J. y  
PAGE, PATRICK**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 401 578 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Piridinilacetónitrilos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a piridinilacetónitrilos, así como a composiciones farmacéuticas que contienen tales piridinilacetónitrilos. En particular, la presente invención se refiere a la modulación, sobre todo la inhibición de la ruta de la proteína quinasa mediante el uso de los piridinilacetónitrilos de la presente invención. Las proteínas quinasas preferidas son glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) y JNK. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, trastornos neuronales, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, cáncer o trastornos metabólicos mediados por resistencia a la insulina o hiperglucemia, que comprenden diabetes tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés). Además, la presente invención se refiere a métodos para la preparación de piridinilacetónitrilos.

Antecedentes de la invención

15 La señalización celular se ha convertido en un tema de investigación muy importante en biología y medicina a lo largo de los últimos veinte años. Están emergiendo con creciente claridad rutas complejas y componentes proteína en la transducción de señales. A lo largo de los últimos 15 años, las proteínas quinasas, tales como las proteínas tirosina quinasas, se han identificado como piezas clave en la regulación celular. Están involucradas en la fisiología y patología del sistema inmunitario, endocrino y nervioso y se cree que son importantes en el desarrollo de muchos cánceres. Como tales, sirven de dianas farmacéuticas para muchas enfermedades diferentes. Los miembros de la familia de las proteínas quinasas incluyen por ejemplo c-Jun N-terminal quinasa (JNK) o Glucógeno Sintasa Quinasa 3 (GSK3).

25 La Glucógeno Sintasa Quinasa 3 (GSK3) es una serina/treonina quinasa para la que se han identificado dos isoformas,  $\alpha$  y  $\beta$  (*Trends Biochem. Sci.*, **16**, pág.177-81 (1991) por Woodgett y col.). Ambas isoformas de GSK3 son constitutivamente activas en células en reposo. GSK3 se identificó originalmente como una quinasa que inhibe la glucógeno sintasa por fosforilación directa. En la activación de insulina, GSK3 se inactiva, permitiendo así la activación de la glucógeno sintasa y posiblemente otros acontecimientos dependientes de insulina, como el transporte de glucosa. Posteriormente, se ha demostrado que la actividad de GSK3 también se inactiva por otros factores de crecimiento que, como la insulina, señalizan a través de tirosina quinasas receptoras (RTK, por sus siglas en inglés). Ejemplos de tales moléculas de señalización incluyen IGF-1 y EGF. La actividad de GSK3 beta está regulada por la fosforilación de serina (inhibidora) y tirosina (estimuladora), por la formación de complejos de proteína y por su localización intracelular. GSK3 beta fosforila y por tanto regula las funciones de muchas proteínas metabólicas, de señalización y estructurales. Sobre todo entre las proteínas de señalización reguladas por GSK3 beta se encuentran la mayoría de factores de transcripción, incluyendo células activadoras de la proteína-1, Myc, beta-catenina, CCAAT/potenciador de la proteína de unión y NFkappaB.

35 Los agentes que inhiben la actividad de GSK3 son útiles en el tratamiento de trastornos mediados por la actividad de GSK3. Además, la inhibición de GSK3 imita la activación de las rutas de señalización del factor de crecimiento y por tanto los inhibidores de GSK3 son útiles en el tratamiento de enfermedades en las cuales dichas rutas son insuficientemente activas. A continuación se describen ejemplos de enfermedades que se pueden tratar con inhibidores de GSK3, como diabetes, enfermedades neurodegenerativas (p. ej., la enfermedad de Alzheimer), enfermedades inflamatorias, isquemia y cáncer.

En la bibliografía de patentes, se han dado a conocer diferentes clases de inhibidores de GSK3 (p. ej., en el documento WO 02/20495, Chiron Corporation; el documento WO 02/10141, Pfizer Products Inc.; el documento WO 02/22608, Vertex Pharmaceuticals Inc.).

45 La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica seria que se define por la presencia de niveles químicamente elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). El término diabetes mellitus engloba diversos estados hiperglucémicos diferentes. Estos estados incluyen diabetes tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina o IDDM) y tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina o NIDDM). La hiperglucemia presente en individuos con diabetes tipo 1 se asocia con niveles deficientes, reducidos o inexistentes de insulina que son insuficientes para mantener los niveles de glucosa en sangre dentro del intervalo fisiológico. Convencionalmente, la diabetes tipo 1 se trata con la administración de dosis de insulina de sustitución, generalmente por vía parenteral. La diabetes tipo 1 constituye un trastorno autoinmune y por tanto se puede tratar con compuestos que modulan la señalización de JNK.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad del envejecimiento ampliamente extendida. Inicialmente se caracteriza por una sensibilidad reducida a la insulina y una elevación compensatoria de las concentraciones de insulina en

circulación, siendo esta última necesaria para mantener normales los niveles de glucosa en sangre. Como se ha descrito previamente, la inhibición de GSK3 estimula los procesos dependientes de insulina y por tanto es útil en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Datos recientes obtenidos usando sales de litio proporcionan evidencias de esta idea.

5 GSK3 también está involucrada en rutas biológicas en relación con la enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés). Los patrones patológicos característicos de AD son placas extracelulares de una forma procesada anormalmente de la proteína precursora de amiloide (APP, por sus siglas en inglés), llamada péptido  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ -AP, por sus siglas en inglés) y el desarrollo de ovillos neurofibrilares intracelulares que contienen filamentos helicoidales apareados (PHF, por sus siglas en inglés) que consisten principalmente en proteína tau hiperfosforilada.  
10 GSK3 es una de una variedad de quinasas que se ha encontrado que fosforilan la proteína tau in vitro en los sitios anormales característicos de PHF tau y es la única quinasa que también ha demostrado hacer esto en células vivas y en animales (*Current Biology* 4 pág. 1077-86 (1994) por Lovestone y col. y *Neuroreport* 8 pág. 3251-55 (1997) por Brownlees y col.).

15 Recientemente se ha demostrado que GSK3b se asocia con otra proteína clave en la patogénesis de AD, la presenilina 1 (PS 1) (*PNAS* 95 pág. 9637-41 (1998) por Takashima y col.). Las mutaciones en el gen PS 1 conducen a un aumento de la producción de  $\beta$ -AP, pero los autores también demostraron que las proteínas PS 1 mutantes se unen más fuertemente a GSK3 $\beta$  y potencian la fosforilación de tau, la cual está unida a la misma región de PS1. De manera interesante se ha demostrado también que otro sustrato de GSK3, la  $\beta$ -catenina, se une a PS1 (*Nature* 395 pág. 698-702 (1998) por Zhong y col.). La  $\beta$ -catenina citosólica es la diana para la degradación por fosforilación  
20 mediante GSK3 y la actividad reducida de la  $\beta$ -catenina se asocia con un incremento de la sensibilidad de las células neuronales a la apoptosis neuronal inducida por  $\beta$ -AP. Por consiguiente, el incremento de la asociación de GSK3 $\beta$  con PS1 mutante puede explicar los niveles reducidos de  $\beta$ -catenina que se han observado en los cerebros de pacientes de AD PS1 mutante y en el incremento relacionado con la enfermedad en la muerte celular neuronal. De acuerdo con estas observaciones, se ha demostrado que la inyección de GSK3 antisentido pero no sentido bloquea  
25 los efectos patológicos de  $\beta$ -AP en neuronas in vitro, teniendo como resultado un retraso de 24 hr en el inicio de la muerte celular (*PNAS* 90 pág. 7789-93 (1993) por Takashima y col.). En estos últimos estudios los efectos en la muerte celular están precedidos (a las 3 – 6 horas de la administración de  $\beta$ -AP) por el doble de actividad intracelular de GSK3, sugiriendo que los mecanismos genéticos pueden incrementar la actividad de GSK3. Otra evidencia del papel de GSK3 en AD la proporciona la observación de que el nivel de expresión de proteína de GSK3 aumenta un  
30 50% en sobrenadantes post-sinápticos de AD respecto a tejido cerebral normal (*J. Neuropathol. Exp.* 56 pág. 70-78 (1997) por Pei y col.). Por consiguiente, se cree que los inhibidores específicos de GSK3 actuarán ralentizando la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

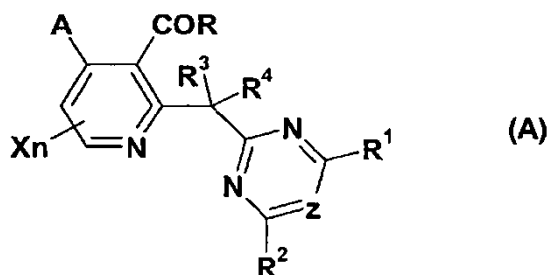
También se ha descrito una implicación de la actividad de GSK3 en la etiología del trastorno bipolar. A favor de esta idea, recientemente se ha demostrado que el valproato –que es otro fármaco usado normalmente en el tratamiento  
35 de dicha enfermedad- también es un inhibidor de GSK3 (*J. Neurochemistry* 72 pág.1327-30 (1999)). Un mecanismo por el cual pueden actuar el litio y otros inhibidores de GSK3 para tratar el trastorno bipolar es incrementar la supervivencia de las neuronas sometidas a niveles aberrantemente elevados de excitación inducida por el neurotransmisor glutamato (*PNAS* 95 pág. 2642-47 (1998) por Nonaka y col.).

40 Se cree también que la excito-toxicidad neuronal inducida por glutamato es una causa principal de neurodegeneración asociada con daño agudo, como en isquemia cerebral, lesión cerebral traumática e infección bacteriana. Además, se cree que la señalización excesiva de glutamato es un factor en el daño neuronal crónico visto en enfermedades como Alzheimer, Huntington, Parkinson, demencia asociada a SIDA, esclerosis lateral  
45 amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés) y esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés) (*J. Am. Geriatr. Soc.* 43 pág.1279-89 (1995) por Thomas y col.). Por consiguiente, se cree que los inhibidores de GSK3 son un tratamiento útil en estos y otros trastornos neurodegenerativos.

Sasaki y col. revelaron que GSK3 beta puede tener un papel en la muerte celular neuronal isquémica (*Neurol. Res.* 23(6) pág. 588-92 (2001) por Sasaki C. y col.). Darren A. E. y col. describieron pequeñas moléculas selectivas inhibitoras de la actividad de glucógeno sintasa quinasa-3 que protegen de la muerte a las neuronas primarias (*Journal of Neurochemistry* 77 pág.94-102 (2001)).

50 Se ha informado también de que la desbromohimendaldisina ((4Z)-4-(2-amino-5-oxo-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ilideno)-4,5,6,7-tetrahidropirrol(2,3-c)azepin-8(1H)-ona), considerada inhibidor de GSK3, presenta actividad antiinflamatoria en un modelo de artritis inducida por adyuvantes en la rata. (A. Ali y col., *Chem. Rev.* pág. A-N (Diciembre 2000)).

El documento EP-752,424 (Kumia Chemical Industry Co. LTD) se refiere a los derivados nicotínicos con fórmula (A):

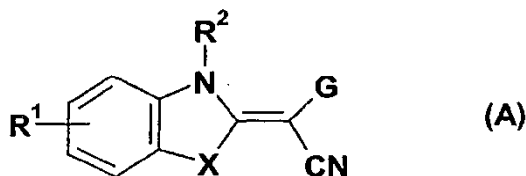


Se dice que los compuestos (A) son herbicidas.

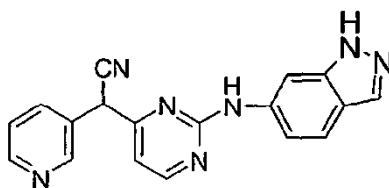
En el documento EP-461,079 se desvelan otros derivados piridinilo para el uso como herbicidas.

Otra proteína tirosina quinasa involucrada en la regulación celular es C-Jun N-Terminal quinasa (JNK). JNK es miembro de la familia MAP quinasa que incluye las quinastas reguladas extracelularmente (ERK, por sus siglas en inglés) y p38 quinastas. Es una serina/treonina quinasa que fosforila c-Jun, un factor de transcripción activador del componente proteína-1 (AP-1). AP-1 regula la transcripción de varios genes que incluyen enzimas inflamatorios (COX-2), metaloproteinasas matriz (MMP-13), citoquinas (TNF), factores de crecimiento (VEGF) e inmunoglobulinas. Se han identificado en humanos tres isoformas de JNK, JNK-1, -2 y -3, y parecen mediar acontecimientos de fosforilación críticos implicados en la regulación de la apoptosis y la respuesta inmunitaria. Uno de los primeros inhibidores de la ruta de JNK es CEP-1347 de cefalona (*J. Med. Chem.* **40**, pág.1836-9 (1997)), que demostró ser neuroprotectora en muchos modelos in vivo de enfermedades neurodegenerativas. En la bibliografía de patentes se informa de varios compuestos para inhibir JNK. Hoffmann-La Roche reivindicó 4-heteroaril, 4-arilindolinonas e indolinonas anulares (documentos WO 0035921, WO 0035909 y WO 0035906). Vertex Pharmaceuticals desveló derivados de oxima como inhibidor de JNK3 (documento WO0064872).

El documento WO 01/47920 desvela derivados de benzotiazol como inhibidores de JNK de fórmula (A).



El documento WO 03/030909 desvela metapiridinilacetónitrilos y específicamente:



Se puede decir que estos compuestos son útiles en el tratamiento del cáncer e infecciones víricas.

#### Resumen de la invención

La presente invención se refiere a piridinilacetónitrilos de fórmula

así como a sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y/o prevención de trastornos neuronales, trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos metabólicos o trastornos metabólicos mediados por resistencia a la insulina o hiperglucemia, que comprenden diabetes tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, síndrome de ovario poliquístico (PCOS),

trastorno bipolar. De acuerdo con una realización, los compuestos de esta invención son inhibidores de proteína quinasa, p. ej. de Glucógeno Sintasa Quinasa 3 (GSK3).

#### Descripción detallada de la invención

5 Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de varias fracciones químicas que constituyen los compuestos según la invención y se pretenden aplicar uniformemente a lo largo de la especificación y reivindicaciones, a menos que otra definición fijada expresamente proporcione una definición más amplia.

"Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-hexilo y similares.

10 "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono, con un solo anillo (*p. ej.*, fenilo) o anillos múltiples condensados (*p. ej.*, naftilo). Los ariilos preferidos incluyen fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

"Ariilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente ariilo, que incluye bencilo, fenetilo y similares.

15 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo opcionalmente sustituidos.

"Heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente heteroarilo que incluye 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

20 "Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquenilo preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y con al menos 1 o 2 sitios de insaturación alquenilo. Los grupos alquenilo incluyen preferentemente etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), n-2-propenilo (alilo, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) y similares.

"Ariilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente ariilo, que incluye 2-fenilvinilo y similares.

"Heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente heteroarilo, que incluye 2-(3-piridinil)vinilo y similares.

25 "Alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquinilo preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y con al menos 1 o 2 sitios de insaturación alquinilo, incluyendo los grupos alquinilo preferidos etinilo(-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH) y similares.

"Ariilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente ariilo, que incluye 2-feniletinilo y similares.

30 "Heteroarilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente heteroarilo, que incluye 2-tieniletinilo y similares.

"Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono, con un solo anillo (*p. ej.*, ciclohexilo) o anillos múltiples condensados (*p. ej.*, norbornilo). Los cicloalquilos preferidos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

35 "Cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente cicloalquilo, que incluye ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo y similares.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> según la definición previa, en el que de 1 a 3 átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, NR, definiéndose R como hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los heterocicloalquilos preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina y similares.

40 "Heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente heterocicloalquilo, que incluye 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metil y similares.

"Carboxi" se refiere al grupo -C(O)OH.

"Carboxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente carboxi, que incluye 2-carboxietilo y similares.

5 "Acilo" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquiniheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

"Acilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente acilo, que incluye 2-acetiletilo y similares.

"Acilarilo" se refiere a grupos arilo con un sustituyente acilo, que incluye 2-acetilfenilo y similares.

"Acilheteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo con un sustituyente acilo, que incluye 2-acetilpiridilo y similares.

10 "Acil(hetero)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros con un sustituyente acilo.

15 "Aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquiniheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

"Aciloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente aciloxi, que incluye 2-(acetiloxi)etilo y similares.

20 "Alcoxi" se refiere al grupo -O-R donde R incluye "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquiniheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

"Alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente alcoxi, que incluye 2-etoxietilo y similares.

25 "Alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquiniheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

"Alcoxicarbonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente alcoxicarbonilo que incluye 2-(benziloxicarbonil)etilo y similares.

30 "Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquiniheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

"Aminocarbonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente aminocarbonilo que incluye 2-(dimetilaminocarbonil)etilo y similares.

35 "Acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquiniheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

40 "Acilaminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente acilamino que incluye 2-(propionilamino)etilo y similares.

45 "Ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" en el que cada R, R', R" es independientemente hidrógeno, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquiniheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y en el que R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquídico de 3 a 8 miembros.

"Ureidoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente ureido, que incluye 2-(*N*-metilureido)etilo y similares.

"Carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

"Amino" se refiere al grupo -NRR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilico de 3 a 8 miembros.

"Aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente amino que incluye 2-(pirrolidinil)etilo y similares.

"Amonio" se refiere al grupo -N<sup>+</sup>RR'R" en el que cada R, R', R" es independientemente "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilico de 3 a 8 miembros.

"Amonioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente amonio que incluye 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

"Halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

"Sulfonilo" se refiere al grupo -OSO<sub>2</sub>-R en el que R se selecciona entre H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" sustituido con halógenos, *p. ej.*, un grupo -OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

"Sulfoniloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente sulfonilo, que incluye 2-(metilsulfonilo)etilo y similares.

"Sulfonilo" se refiere al grupo -SO<sub>2</sub>-R en el que R se selecciona entre H, "arilo", "heteroarilo", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" sustituido con halógenos, *p. ej.*, un grupo -OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

"Sulfonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente sulfonilo que incluye 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

"Sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)-R en el que R se selecciona entre H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" sustituido con halógenos, *p. ej.*, un grupo -SO-CF<sub>3</sub>, "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

"Sulfonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente sulfonilo que incluye 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

"Sulfanilo" se refiere al grupo -S-R en el que R incluye H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" sustituido con halógenos, *p. ej.*, un grupo -SO-CF<sub>3</sub>, "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>". Los grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo y similares.

"Sulfanilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente sulfanilo que incluye 2-(etilsulfanil)etilo y similares.

"Sulfonilamino" se refiere al grupo  $-NRSO_2-R'$  en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

5 "Sulfonilaminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente sulfonilamino que incluye 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

10 "Aminosulfonilo" se refiere al grupo  $-SO_2-NRR'$  en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "arilalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilheteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

"Aminosulfonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> con un sustituyente aminosulfonilo que incluye 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares.

15 "Sustituido o no sustituido": A menos que de otro modo esté forzado por la definición del sustituyente individual, los grupos indicados arriba, como grupos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "arilo" y "heteroarilo", etc. pueden estar sustituidos opcionalmente con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "amino", "amonio", "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxycarbonilo", "ureido", "carbamato", "arilo", "heteroarilo", "sulfino", "sulfonilo", "alcoxi", "sulfanilo", "halógeno", "carboxilo", trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro y similares. Alternativamente, dicha sustitución también puede comprender situaciones en las que los sustituyentes vecinos han experimentado cierre del anillo, especialmente cuando están involucrados los sustituyentes funcionales vecinos, formando así, *p. ej.* lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, así como acetales, tioacetales, aminaes formados por cierre del anillo, por ejemplo en un esfuerzo para obtener un grupo protector.

25 "Sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos de los compuestos identificados a continuación de fórmula (I), (Ia) y (Ib) que mantienen la actividad biológica deseada. Los ejemplos de dichas sales incluyen, sin estar restringidas, sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos (*p. ej.*, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares) y sales formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido metanosulfónico y ácido poligalacturónico. Dichos compuestos también se pueden administrar como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la materia, las cuales incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de fórmula  $-NR, R', R''^+ Z^-$ , en la que R, R', R'' es independientemente hidrógeno, alquilo, o bencilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilatos (tales como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamato, mandeloato y difenilacetato).

"Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que al ser administrado al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente la actividad descrita en el presente documento.

40 "Exceso enantiomérico" (ee) se refiere a los productos que se obtienen por síntesis asimétrica, es decir, síntesis que involucra materiales y/o reactivos de partida no racémicos o una síntesis que comprende al menos una etapa enantioselectiva, en la que se obtiene un exceso de un enantiómero en orden de al menos aproximadamente el 52% ee.

45 Un primer aspecto de la invención consiste en el uso de piridinilacetónitrilos de fórmula Ib en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad autoinmune, un trastorno neurodegenerativo o neuronal que incluye epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades retinales, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal, trastornos anímicos, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica, diabetes, obesidad, asma, choque séptico, rechazo de trasplantes, accidente cerebrovascular, glaucoma, una enfermedad cardiovascular que incluye apoplejía, arteriosclerosis, infarto de miocardio, lesión miocárdica por perfusión, isquemia o una afección isquémica que incluye lesiones por perfusión renal y cerebral, fallo renal y enfermedades inflamatorias que incluyen arteriosclerosis, artritis, Enfermedad Inflamatoria de Bowel o artritis reumatoide:

La fórmula (Ib) también comprende sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de fórmula (Ib) son sales de adición ácida formadas

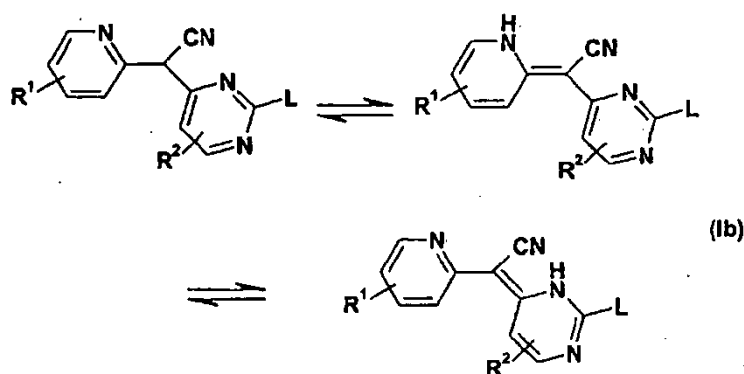


con ácidos farmacéuticamente aceptables como clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato y sales de paratoluenosulfonato.

5  $R^1$  se selecciona del grupo que comprende o consiste en hidrógeno, sulfonilo, amino, alquilo  $C_{1-C_6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $C_{2-C_6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-C_6}$  sustituido o no sustituido o alcoxilo  $C_{1-C_6}$ , arilo sustituido o no sustituido (p. ej. fenilo), halógeno, ciano o hidroxilo. Preferentemente  $R^1$  es H o alquilo  $C_{1-C_3}$  (p. ej. un grupo metilo o etilo).

10  $R^2$  se selecciona del grupo que comprende o consiste en hidrógeno, sulfonilo, amino, alquilo  $C_{1-C_6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $C_{2-C_6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-C_6}$  sustituido o no sustituido o alcoxilo  $C_{1-C_6}$ , halógeno, ciano o hidroxilo. Preferentemente  $R^2$  es H o alquilo  $C_{1-C_3}$  (p. ej. un grupo metilo).

La presente invención consiste en orto-piridinilacetronitrilos de fórmula (Ib) en sus formas tautoméricas, p. ej. las siguientes:



15 L dentro de la fórmula (Ib) L se selecciona del grupo consistente en un alcoxilo  $C_{1-C_6}$  o un grupo amino de fórmula  $-NR^3R^4$  en el que  $R^3$  y  $R^4$  son, independientemente entre sí, H, alquilo  $C_{1-C_6}$  sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo saturado de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilalquilo  $C_{1-C_6}$  sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo  $C_{1-C_6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo  $C_{1-C_6}$  sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo  $C_{1-C_6}$  sustituido o no sustituido.

20 En una realización específica  $R^3$  es hidrógeno y  $R^4$  es un alquilo  $C_{1-C_6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido saturado o insaturado.

25 En una realización preferida  $R^3$  es H y  $R^4$  se selecciona del grupo consistente en alquilo  $C_{1-C_6}$  lineal o ramificado, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo, heteroarilo, arilalquilo  $C_{1-C_6}$ , heteroarilalquilo  $C_{1-C_6}$ , cicloalquilalquilo  $C_{1-C_6}$ , heterocicloalquilalquilo  $C_{1-C_6}$ . Ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En otra realización específica  $R^1$  es un bromo o una amina de fórmula  $-NHR^4$  en la que  $R^4$  es alquilo  $C_{1-C_6}$ , arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 8 miembros saturado o insaturado, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilalquilo  $C_{1-C_6}$ , heteroarilalquilo  $C_{1-C_6}$ , cicloalquilalquilo  $C_{1-C_6}$ , heterocicloalquilalquilo  $C_{1-C_6}$ .

Los piridinilacetronitrilos específicos según la fórmula (Ib) son:

30 5-metil-2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetronitrilo

5-metil-2-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetronitrilo

5-metil-alfa-2-piridinil-2-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetronitrilo

2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-(6-fenil-2(1H)-piridiniliden)-4-pirimidinacetronitrilo

5-metil-2-(4-piperidinilamino)-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetronitrilo

- 2-(ciclohexilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-[(ciclohexilmetil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-(ciclobutilamino)-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoni-trilo
- 5 2-(ciclopentilamino)-alfa-(1-etil-2(1H)-piridiniliden)-5-metil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-(ciclopropilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-[(1-etilpropil)amino]-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoni-trilo
- 5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-2-[[tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]-4-pirimidinacetoni-trilo
- 5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-2-[[tetrahidro-2-furanil)metil]amino]-4-pirimidinacetoni-trilo
- 10 5-metil-2-[(2-metilpropil)amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoni-trilo
- 5-metil-2-[(1-metiletil)amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoni-trilo
- 5-metil-2-[(1-metilbutil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-(ciclopentilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-(ciclohexilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 15 alfa-2-piridinil-2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-(ciclopropilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-[(1,2-dimetilpropil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- alfa-4-piridinil-2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetoni-trilo
- 20 2-[(2-furanilmetil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-[(1-metilbutil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 5-metil-2-[[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-[[2-(4-aminofenil)etil]amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-[[4-metoxifenil)metil]amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 25 6-(ciclopentilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- alfa-2-piridinil-2-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-(ciclopentilamino)-alfa-4-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 2-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 6-metil-2-[(1-metilbutil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo
- 30 2-[(2-furanilmetil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoni-trilo

- 2-(ciclopentilamino)-6-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetónitrilo
- 2-(dipropilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetónitrilo
- alfa-2-piridinil-6-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetónitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-alfa-[6-(ciclopropilamino)-2(1H)-piridiniliden]-5-metil-4-pirimidinacetónitrilo
- 5 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-(fenilamino)-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetónitrilo
- 5-metil-2-[[3-(1H-pirazol-1-il)propil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetónitrilo
- 5-metil-2-[[3-(3-oxo-4-morfolinil)propil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetónitrilo
- 2-(cicloheptilamino)-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetónitrilo
- 5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-2-[[3-(1H)-1,2,4-triazol-1-il]propil]amino]-4-pirimidinacetónitrilo
- 10 2-(cicloheptilamino)-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetónitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-(4-morfolinil)-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetónitrilo
- 2-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetónitrilo
- 2-[[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino]-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetónitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetónitrilo
- 15 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetónitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-[metil(fenilmetil)amino]-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetónitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-alfa-[6-(2-piridinilamino)-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetónitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-[(trimetilsilil)etil]-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetónitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-alfa-[6-(3-piridinilamino)-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetónitrilo
- 20 2-(ciclopentilamino)-alfa-[6-(ciclopentilamino)-2(1H)-piridiniliden]-5-metil-4-pirimidinacetónitrilo

25 Los compuestos de fórmula (I) son adecuados para el uso como medicamento, en particular para el tratamiento y/o prevención de trastornos autoinmunes, enfermedades neurodegenerativas, trastornos neuronales que incluyen epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades retinales, lesión de la médula espinal, traumatismo craneal, trastornos anímicos, en particular trastornos bipolares, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica, diabetes, en particular diabetes tipo II y obesidad, asma, choque séptico, rechazo de trasplantes, accidente cerebrovascular, glaucoma, enfermedades cardiovasculares que incluyen apoplejía, arteriosclerosis, infarto de miocardio, lesión miocárdica por reperfusión, isquemia, cáncer y enfermedades inflamatorias que incluyen arteriosclerosis, artritis, Enfermedad Inflamatoria de Bowel o artritis reumatoide.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de piridinilacetónitrilos según la fórmula (I) para la preparación de composiciones farmacéuticas para la modulación –sobre todo la inhibición– de rutas de señalización mediadas por proteína quinasa así como para el tratamiento preventivo y terapéutico de enfermedades causadas por una actividad de proteína quinasa anormal. Preferentemente, esta proteína quinasa es una quinasa c-Jun o Glucógeno Sintasa Quinasa 3, en particular Glucógeno Sintasa Quinasa 3 beta. Los compuestos según la fórmula I se podrían emplear solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos.

35 Específicamente, los compuestos de fórmula (Ib) son útiles en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de estados patológicos y enfermedades en los que es necesaria la inhibición de proteína quinasas,

en particular de JNK o Glucógeno Sintasa Quinasa 3. Estas enfermedades se seleccionan del grupo consistente en enfermedades neurodegenerativas, trastornos neuronales que incluyen epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades retinales, lesiones de la médula espinal, traumatismo craneal, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica, diabetes, en particular diabetes tipo II y obesidad, asma, choque séptico, rechazo de trasplantes, accidente cerebrovascular, glaucoma, enfermedades cardiovasculares que incluyen apoplejía, arteriosclerosis, infarto de miocardio, lesión miocárdica por reperfusión, isquemia y enfermedades inflamatorias que incluyen arteriosclerosis, artritis, Enfermedad Inflamatoria de Bowel o artritis reumatoide.

Específicamente, los compuestos de fórmula Ib son adecuados para el uso en el tratamiento de trastornos del sistema inmunitario y el sistema neuronal de mamíferos, sobre todo de seres humanos. Dichos trastornos del sistema neuronal incluyen, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, p. ej. enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedades retinales, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneal, epilepsia y convulsiones, ataques cerebrales isquémicos y hemorrágicos.

Los compuestos de fórmula Ib también son adecuados para el uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos mediados por resistencia a la insulina o hiperglucemia, que comprenden diabetes tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

Los trastornos del sistema inmunitario incluyen, por ejemplo, asma, rechazo de trasplantes, procesos inflamatorios como la enfermedad inflamatoria de Bowel (IBD, por sus siglas en inglés), trastornos de erosión de cartilago y hueso, artritis reumatoide, choque séptico.

Los compuestos según la fórmula Ib también son adecuados para el uso en el tratamiento de cánceres, como cáncer de mama, colorrectal, pancreático, prostático, testicular, ovárico, pulmonar, hepático y renal.

En otra realización, los compuestos según la fórmula Ib también se pueden usar para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que incluyen arteriosclerosis, restenosis, glaucoma, ataque, isquemia, p.ej. isquemia cerebral, lesión miocárdica por reperfusión o infarto de miocardio.

En otra realización los compuestos según la fórmula Ib se pueden usar para el tratamiento de varias afecciones isquémicas que incluyen fallos cardíacos y renales, trastornos hepáticos y lesiones cerebrales por reperfusión.

Otro objeto de la presente invención es un método para el tratamiento de estados patológicos mediados por una proteína quinasa que comprende la administración al paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un piridinilacetoniitrilo según la fórmula (Ib).

Otro objeto más de la presente invención es un proceso para la preparación de piridinilacetoniitrilos según la fórmula Ib.

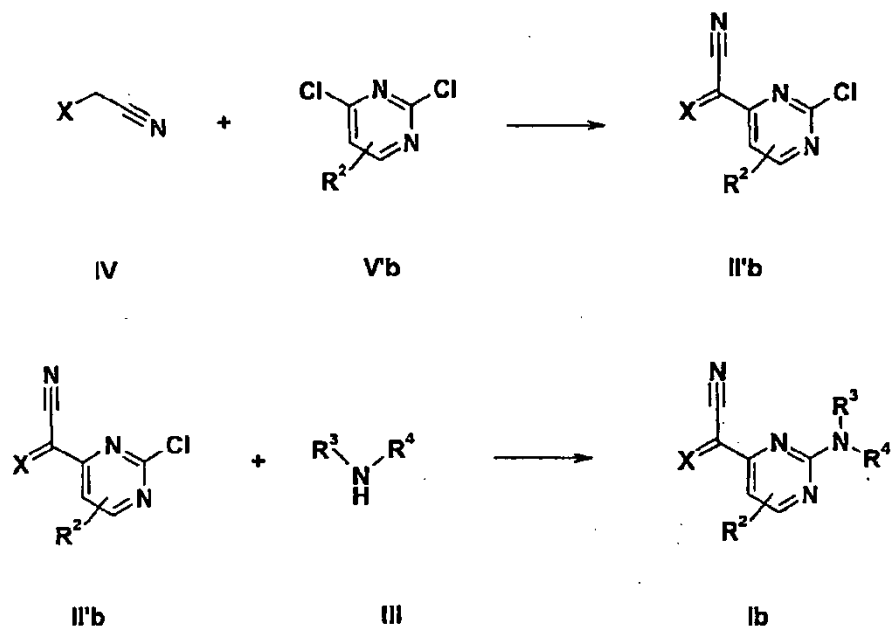
Los piridinilacetoniitrilos ejemplificados en esta invención se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que donde se indican condiciones experimentales típicas o preferidas (p. ej. temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también se pueden usar otras condiciones experimentales, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Generalmente los derivados piridinilacetoniitrilos según la fórmula general Ib se pueden obtener mediante procesos diversos usando protocolos químicos en fase solución.

Los derivados piridinilacetoniitrilos según la fórmula general Ib, en la que el sustituyente X es un piridinilo sustituido o no sustituido, se obtuvieron en dos etapas sucesivas como se muestra en el Esquema 5. En una primera etapa, los derivados cloropiridinilacetoniitrilos II'b se aislaron tras la condensación del compuesto piridinilo IV con el derivado bis-cloro V'b, en el que el núcleo heteroaromático es G'b, y R<sup>2</sup> es como se ha definido arriba. Esta primera etapa de reacción se realizó usando, p. ej. hidruro de litio o hidruro sódico o reactivos similares en un solvente apropiado como THF o DMF. Esta reacción se puede realizar a varias temperaturas dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos IV y V'b, por el método térmico tradicional o usando tecnología microondas, usando condiciones convencionales conocidas para el experto en la materia, como las descritas a continuación en los ejemplos. En una etapa siguiente los derivados cloropiridinilacetoniitrilos II'b se trataron con varias aminas III para dar los derivados piridinilacetoniitrilos Ib esperados. El desplazamiento nucleofílico del átomo de cloro de la fracción piridinilo

5 mediante la amina III se lleva a cabo mediante el tratamiento con varios equivalentes de las aminas III en presencia o ausencia de yoduro sódico como catalizador y una base como trietilamina de diisopropiletilamina o reactivos similares. Esta reacción se puede realizar a varias temperaturas dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos III y II'b, por el método térmico tradicional o usando tecnología microondas, usando condiciones convencionales conocidas para el experto en la materia, como las descritas a continuación en los ejemplos.

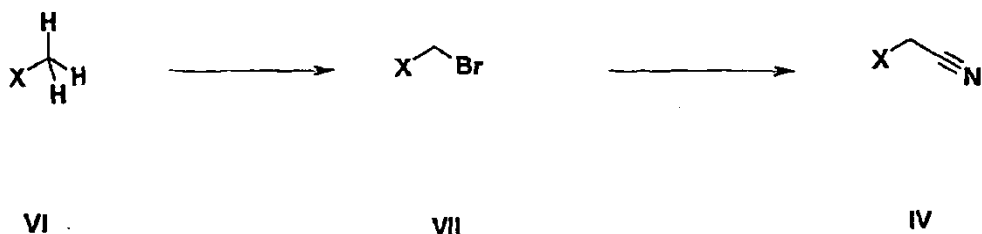
Esquema 5



10 Los componentes piridinilacetoneitrilos IV se obtienen a partir de fuentes comerciales o se preparan en dos etapas sucesivas, a partir de los correspondientes derivados metilpiridinas VI, por tratamiento de los últimos con *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoilo permitiendo obtener el análogo bromometilpiridina VII, el cual se trató a continuación con cianuro sódico usado para transformar un compuesto bromometilo en su correspondiente piridinilacetoneitrilo IV, bajo condiciones convencionales conocidas por el experto en la materia, como las descritas en los ejemplos y mostradas en el Esquema 7.

Esquema 7

15

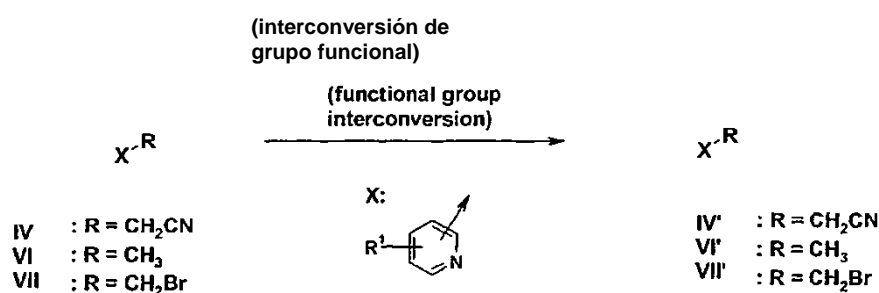


20 Los componentes dicloroheterociclodipirimidil V'b se obtienen a partir de fuentes comerciales. Los compuestos piridinilo de fórmula IV, presentados en el Esquema 5, en la que X es como se ha definido arriba, o bien están disponibles comercialmente o se pueden obtener usando, *p. ej.* uno de los procesos ejemplificados en el Esquema 9 y descritos a continuación en los Ejemplos. Un proceso particularmente preferido consiste en la transformación de un fragmento funcional (R<sup>1</sup>) en otro diferente (R<sup>2</sup>), usando cualquier protocolo conocido de interconversión de grupos. Como se ilustra en el Esquema 9, la elección de la mejor estrategia sintética viene marcada por la naturaleza de los grupos funcionales a interconvertir y la compatibilidad de las condiciones de reacción necesarias con otros grupos funcionales presentes en los compuestos correspondientes, como apreciará el

5 experto en la materia. Entre los materiales de partida IV, VI y VII más preferidos se encuentran aquellos en los que  $R^1$  es -Br, -Cl, -I, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CHO, -COOH, -NO<sub>2</sub>, y/o -CH<sub>2</sub>COOH, los cuales se obtienen a partir de fuentes comerciales o mediante uno de los numerosos procesos descritos en la bibliografía. A partir de los intermediarios (XXI, XXV, XXVII) derivados de los mismos, en los que R es como se define en el Esquema 9, un amplio intervalo de derivados, como p. ej. (XXII)- (XXXV), en los que  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^7$  son como se define arriba, se puede obtener mediante secuencias de reacción que incluyen oxidaciones, reducciones, O- y N-alquilaciones, alquilaciones y aminaciones reductoras, elongaciones de cadena, reacciones de Mitsunobu, acilación, debocilación, reacciones de Wittig, acilaciones, sulfonilaciones, transformaciones de Stille, Suzuki, Sonogashira y cualquier otra transformación apropiada que conduce a interconversiones de grupos funcionales, algunas de las cuales se ejemplifican en el Esquema 9. Los ejemplos sintéticos citados en el Esquema 9 pretenden ilustrar el concepto de interconversión de grupo funcional, tal y como se aplica a compuestos de estructuras generales (IV), (VI) y (VII), en las que R,  $R^1$  son como se define en la descripción anterior y en el Esquema 9, y no se interpretan limitando el alcance de dicho enfoque sintético.

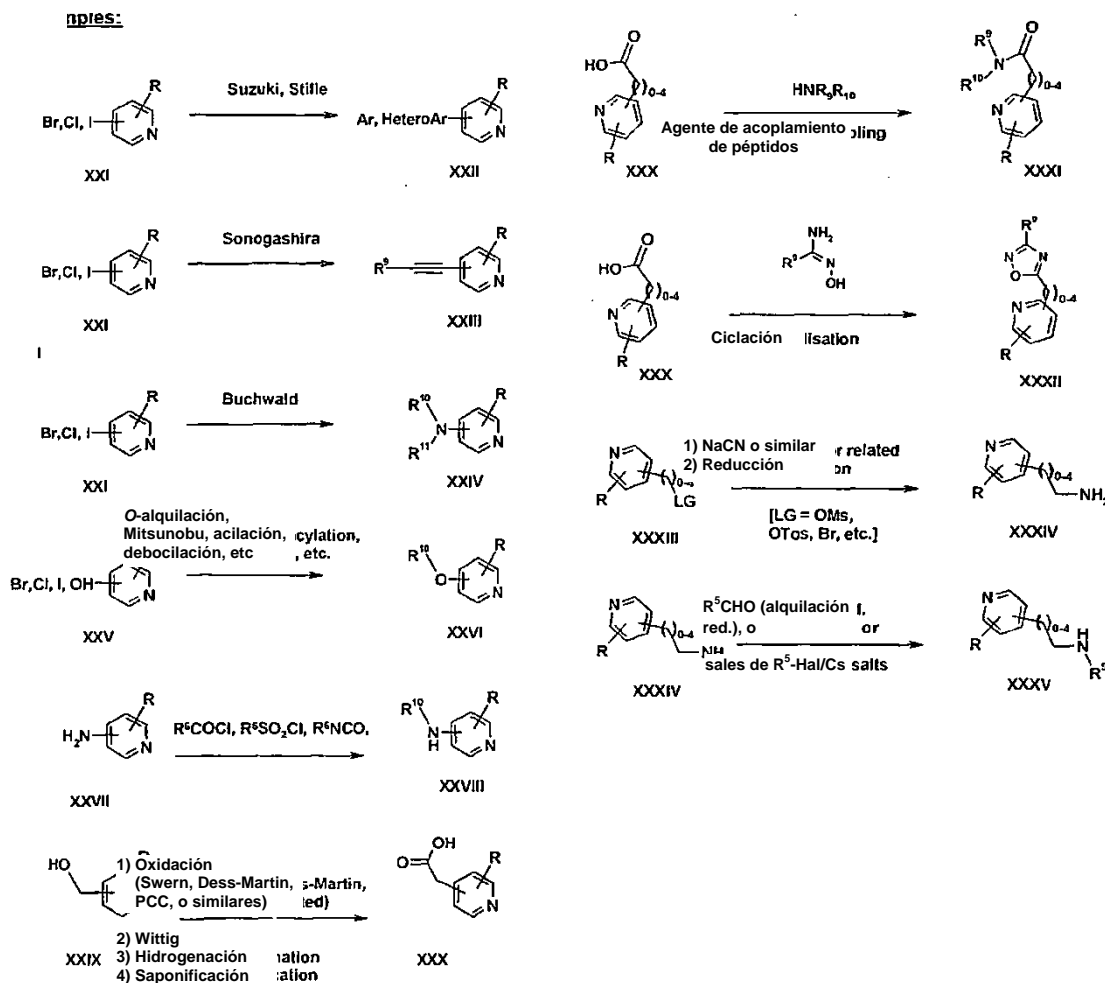
Esquema 9

15



Sigue en página siguiente

Ejemplos:



5 Cuando se emplean como fármacos, los piridinilacetónitrilos de la presente invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Así que, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (Ib) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable también se encuentran por tanto dentro del alcance de la presente invención. Una persona experta en la materia conoce una gran variedad de dichos compuestos vehículo, diluyente o excipiente adecuados para formular una composición farmacéutica.

10 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleado convencionalmente se puede introducir en la forma de composiciones farmacéuticas y unidades de dosificación de las mismas y se pueden emplear en dicha forma como sólidos tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, o en forma de soluciones estériles inyectables para parenterales (incluyendo uso subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo pretendido de dosis diaria que a emplear. Cuando se emplean como fármacos, los piridinilacetónitrilos de la presente invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar de forma bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto administrado realmente será determinada típicamente por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la ruta de administración escogida, el compuesto administrado, la edad, el peso, la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

25 Las composiciones farmacéuticas de estas invenciones se pueden administrar mediante una variedad de rutas que incluyen oral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal, intraperitoneal e intranasal.

Dependiendo de la ruta de administración prevista, los compuestos se formulan preferentemente como composiciones inyectables, tópicos u orales. Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar una dosificación precisa. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico apropiado. Las formas de dosificación unitaria incluyen ampollas o jeringas pre-medidas, rellenas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto piridinilacetoniitrilo es normalmente un componente secundario (desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferentemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el resto varios vehículos o portadores y ayudas de procesado útiles para la formación de la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas apropiadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso apropiado con tampones, agentes de suspensión y dispersantes, colorantes, aromas y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente como almidón o lactosa, un agente desintegrante como ácido alginico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante como estearato magnésico; un deslizante como dióxido de sílice coloidal; un agente edulcorante como sucrosa o sacarina; o un agente aromatizante como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en suero salino inyectable o suero salino tamponado con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se ha mencionado arriba, los piridinilacetoniitrilos de fórmula I en dichas composiciones son componentes secundarios, frecuentemente en el intervalo entre 0,05 a 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

Los componentes descritos arriba para composiciones inyectables o administradas oralmente son meramente representativos. Otros materiales, así como las técnicas de procesado y similares se fijan en la Parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20<sup>th</sup> Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora aquí como referencia.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o desde sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. En los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences* también se puede encontrar una descripción de materiales representativos de liberación sostenida.

A continuación, la presente invención se ilustra mediante varios ejemplos que no se interpretan como limitantes del alcance de la invención.

Las abreviaturas siguientes se usan en adelante en los ejemplos adjuntos: min (minuto), hr (hora), g (gramo), mmol (milimol), p.f. (punto de fusión), eq (equivalentes), ml (mililitro),  $\mu$ l (microlitros), ml (mililitros), ACN (acetoniitrilo), Boc (butoxicarbonilo),  $CDCl_3$  (cloroformo deuterado),  $CsCO_3$  (carbonato de cesio), cHex (ciclohexanos), DCM (diclorometano), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIPEA (diisopropilamina), DMA (dimetilacetamida), DMAP (4-dimetilaminopiridina) DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido),  $DMSO-d_6$  (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida),  $Et_3N$  (triethylamina), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol),  $Et_2O$  (éter dietílico), Fmoc (9-fluorenil-metoxicarbonilo), HOBT (1-hidroxibenzotriazol), iPrOH (isopropanol),  $K_2CO_3$  (carbonato potásico), LiH (hidruro de litio), NaI (yoduro de sodio), NaH (hidruro de sodio),  $NaHCO_3$  (bicarbonato sódico),  $NH_4Cl$  (cloruro amónico), nBuLi (n-butililitio), Pd ( $PPh_3$ )<sub>4</sub> (tetraquis-paladiotrietilfosfina), (TBTU (O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametiluronio-tetrafluoroborato), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TMOF (trimetilortoformato),  $MgSO_4$  (sulfato de magnesio), PetEther (éter de petróleo), TA (temperatura ambiente).

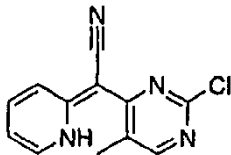
Los datos de HPLC, RMN y EM proporcionados en los ejemplos descritos abajo se obtuvieron como sigue: HPLC: columna Waters Symmetry C8 50 x 4.6 mm, Condiciones: MeCN/H<sub>2</sub>O, de 5 a 100% (8 min), máx. gráfica 230-400 nm; Espectros de masas: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), Espectros EM/CL: Waters ZMD (ES); RMN <sup>1</sup>H: Bruker DPX-300MHz.

Las purificaciones se obtuvieron como sigue: HPLC Preparativo Waters Prep LC 4000 System equipado con columnas Prep Nova-Pak<sup>®</sup>HR C186  $\mu$ m 60Å, 40x30 mm (hasta 100 mg) o 40x300 mm (hasta 1 g). Todas las purificaciones se realizaron con un gradiente de MeCN/H<sub>2</sub>O 0,09% TFA.



**Ejemplos**

Intermedio 5: 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (cf. Esquema 5, compuesto II'b)

Método A:

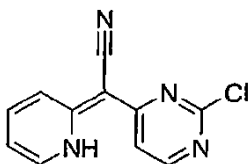
- 5 A una suspensión de LiH (404 mg, 50,79 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-piridilacetonitrilo (3 g, 25,39 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a cero grados durante 1 hora. Una solución de 2,4-dicloro-5- metil-pirimidina (4,55 g, 27,93 mmol), disuelta en THF anhidro (5 ml) se añadió gota a gota a cero grados. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se dejó temperar a TA y se añadió agua (20 ml). El THF se evaporó al vacío y se añadió una solución de HCl 1N (20 ml). El precipitado se filtró y se lavó con agua (10 ml) y ciclohexanos (10 ml), se obtuvo un sólido amarillo que se secó al vacío a 40 grados. Se aisló el producto 2-cloro-5-metil-alfa-2 (1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo en forma de cristales amarillos (5,5 g, 90%).

Método B:

- 15 A una suspensión de NaH (1,3 g, de NaH en una dispersión de aceite al 60%, 32,5 mmol, 4 eq) en DMF anhidro (10 ml) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución de 2-piridilacetonitrilo (960 mg, 8,12 mmol, 1 eq) en DMF anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina (1,32 g, 8,12 mmol, 1 eq), disuelta en DMF anhidro (5 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se hidrolizó con agua (1 ml) y se acidificó con 1,6 ml de HCl 10M. Los solventes se evaporaron al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en columna cromatográfico con 50: 50 (EtOAc: cHex). Las fracciones se evaporaron y se obtuvo un sólido amarillo que se secó al vacío a 40 grados. Se aisló el producto 2-cloro-5-metil-alfa-2 (1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo en forma de cristales amarillos. (1,7 g, 86%).

- 25 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO); 2,34 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,84-7,97 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 15,19 (s ancho, 1H). EM (ESI+) 245, (ESI-) 243.

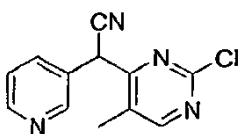
Intermedio 6: 2-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (cf. Esquema 5, compuesto II'b)



- 30 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Intermedio 5 (Método B), partiendo de 2-piridilacetonitrilo y 2,4-dicloro-pirimidina, se aisló el compuesto del título, tras cromatografía ultrarrápida, en forma de sólido amarillo con 61% de rendimiento (98,5 % de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 231,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 229,8.

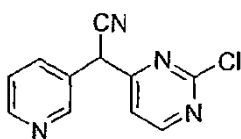
Intermedio 7: 2-cloro-5-metil-alfa-3-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo (cf. Esquema 5, compuesto II'b)



5 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Intermedio 5 (Método A), partiendo de 3-piridilacetonitrilo y 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina, se aisló el compuesto del título, tras cromatografía ultrarrápida, en forma de un sólido amarillo con 82% de rendimiento (98 % de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 246,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 244,6.

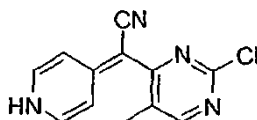
Intermedio 8: 2-cloro-alfa-3-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo (cf. Esquema 5, compuesto II'b)



10 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Intermedio 5 (Método B), partiendo de 3-piridilacetonitrilo y 2,4-dicloro-pirimidina, se aisló el compuesto del título, tras cromatografía ultrarrápida, en forma de un sólido amarillo con 55% de rendimiento (90 % de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 231,3; EM (ESI<sup>-</sup>): 229,4.

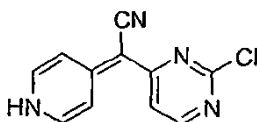
Intermedio 9: 2-cloro-5-metil-alfa-4(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (cf. Esquema 5, compuesto II'b)



15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Intermedio 5 (Método B), partiendo de 4-piridilacetonitrilo y 2,4-dicloro-5-metil-pirimidina, se aisló el compuesto del título, tras cromatografía ultrarrápida, en forma de un sólido amarillo con 72% de rendimiento (96 % de pureza en HPLC).

EM(ESI<sup>+</sup>): 245,7; EM (ESI<sup>-</sup>): 243,5

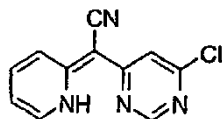
20 Intermedio 10: 2-cloro-alfa-4(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (cf. Esquema 5, compuesto II'b)



Siguiendo los métodos generales como se indica en el Intermedio 5 (Método B), partiendo de 4-piridilacetonitrilo y 2,4-dicloro-pirimidina, se aisló el compuesto del título, tras cromatografía ultrarrápida, en forma de un sólido amarillo con 69% de rendimiento (94% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 231,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 229,6.

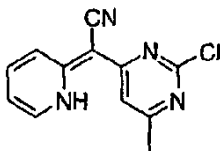
Intermedio 12: 6-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (cf. Esquema 4, compuesto II'a)



- 5 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Intermedio 5 (Método B), partiendo de 2-piridilacetonitrilo y 4,6-dicloro-pirimidina, se aisló el compuesto del título, tras cromatografía ultrarrápida, en forma de un sólido amarillo con 60% de rendimiento (97% de pureza en HPLC).

EM(ESI<sup>+</sup>): 231,5; EM (ESI<sup>-</sup>): 229,7.

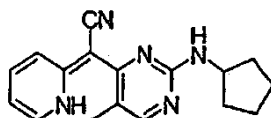
- 10 Intermedio 14: 2-cloro-4-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (cf. Esquema 5, compuesto II'b)



Siguiendo los métodos generales como se indica en el Intermedio 5 (Método B), partiendo de 2-piridilacetonitrilo y 2,4-dicloro-6-metilpirimidina, se aisló el compuesto del título, tras cromatografía ultrarrápida, en forma de un sólido amarillo con 62% de rendimiento (94 % de pureza en HPLC).

- 15 EM(ESI<sup>+</sup>): 245,8; EM (ESI<sup>-</sup>): 243,9.

**Ejemplo 1: Procedimiento general para la síntesis en fase solución de derivados de piridinilacetonitrilo de fórmula general I, con X como se ha definido arriba y G'= G'a, G'b o G'c (Esquemas 1-6): 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**



- 20 Método C:

A una solución de 4-pirimidinacetonitrilo, 2-cloro-5-metil-alfa-2 (1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5) (100 mg, 0,41 mmol, 1 eq) en 2 ml de iPrOH (o DMA: iPrOH (1:1)) se añadió trietilamina (0,113 ml, 0,82 mmol, 2 eq) y ciclopentilamina (0,121 mL, 1,23 mmol, 3 eq) en 2 ml de iPrOH (o DMA: iPrOH (1:1)). La mezcla de reacción se calentó hasta 165°C durante 50min en un aparato de microondas. Se añadió 1 ml de agua y 1 ml de HCl 1M a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró y se lavó con agua, iPrOH, y/o acetonitrilo y/o éter dietílico. El sólido amarillo se disolvió en 2 ml de DCM y se añadió 1 ml de una solución 50:50 DCM: TFA. La solución se evaporó al vacío. El sólido amarillo se secó al vacío durante la noche.

Se aisló el compuesto deseado como sal de TFA en forma de un sólido amarillo (119 mg, 0,29 mmol, rendimiento: 70%).

- 30 Método D:

A una solución de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5) (100 mg, 0,41mmol, 1 eq) en 2 ml de iPrOH (o DMA:iPrOH (1:1)) se le añadió trietilamina (0,113 ml, 0,82 mmol, 2 eq) y ciclopentilamina (0,121 ml, 1,23 mmol, 3 eq) en 2 ml de iPrOH (o DMA:iPrOH (1:1)). La mezcla de reacción se calentó hasta 165°C

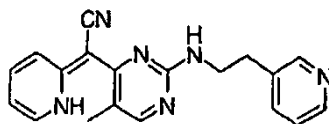
durante 50min en un aparato de microondas. Se añadió 1 ml de agua y 1 ml de HCl 1M a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 1ml de DMSO y después se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente desde 10% de acetonitrilo en TFA 0,01% en agua hasta 100% de acetonitrilo. Las fracciones se recogieron y se obtuvo el producto deseado como sal de TFA.

#### 5 Método E:

10 mg de elementos estructurales se disolvieron en 0,3 ml de DMA. Et<sub>3</sub>N (4 eq) y las aminas (4eq) disueltas en DMA (0,3 ml) se añadieron entonces a las mezclas de reacción y la placa se selló y se calentó en un microondas (Mars 5) como sigue: 2 placas a la vez se calentaron 4 min a 300 Vatios y después se dejaron enfriar durante 10 min. Esto se repitió 4 veces. Las mezclas de reacción se transfirieron entonces a una placa de 2 ml y los solventes se eliminaron en el Genevac. Procesado: Después se añadió 1 ml de agua/CH<sub>3</sub>COOH (2%) y la placa se agitó durante 3h00. La capa acuosa se eliminó usando el Zymark, dejando atrás el sólido. El sólido se siguió lavando con agua (dos veces). Se añadió 1 ml de MeOH/TFA (20%) a las placas, las cuales se agitaron a temperatura ambiente durante 48h00 y el sobrenadante se recogió usando el Lissy. Se realizaron placas analíticas y los solventes se eliminaron en el Genevac.

15 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo: sólido amarillo; RMN <sup>1</sup>H(300 MHz, DMSO); 1,46-1,72 (m, 6H), 1,91-2,02 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 4,08- 4,16 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,63 (s,1H), 7,74-7,89 (m, 1H), 8,25 (d, 1H). EM (ESI<sup>+</sup>) 294, (ESI<sup>-</sup>) 292.

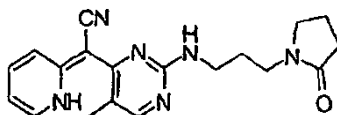
#### Ejemplo 3: 5-metil-2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-alfa-2(1H)- piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo



20 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método D), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y 3-(2-aminoetil)piridina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 78% de rendimiento (99% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 331,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 329,6.

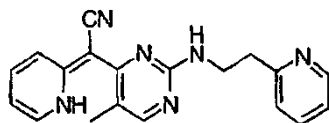
#### Ejemplo 5: 5-metil-2-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo



25 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método D), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidinona, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 87% de rendimiento (98% de pureza en HPLC).

EM(ESI<sup>+</sup>): 351,3; EM (ESI<sup>-</sup>): 349,2.

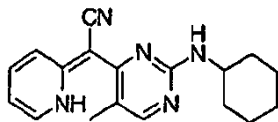
#### 30 Ejemplo 6: 5-metil-alfa-2-piridinil-2-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetonitrilo



Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método D), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y 2-(2-aminoetil)piridina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 84% de rendimiento (97% de pureza en HPLC).

EM(ESI<sup>+</sup>): 331,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 329,3.

**Ejemplo 8: 2-(ciclohexilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetnitrilo**



- 5 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método C), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetnitrilo (intermedio 5), y ciclohexilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 89% de rendimiento (99% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 308,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 306,2.

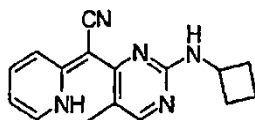
**Ejemplo 9: 2-[(ciclohexilmetil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetnitrilo**



- 10 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método D), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetnitrilo (intermedio 5), y (aminoetil)ciclohexano, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 82% de rendimiento (99% de pureza en HPLC).

EM(ESI<sup>+</sup>): 322,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 320,2.

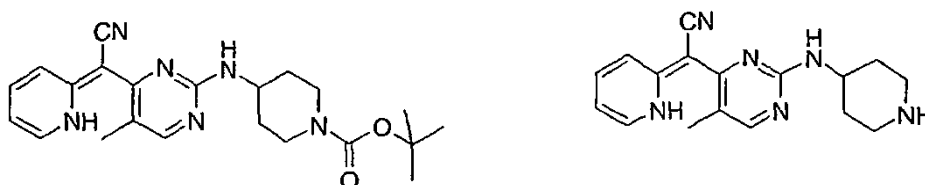
**Ejemplo 11: 2-(ciclobutilamino)-5-metil-alfa-2 (1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetnitrilo**



- 15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método C), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetnitrilo (intermedio 5), y ciclobutilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 80% de rendimiento (98% de pureza en HPLC).

EM(ESI<sup>+</sup>): 280,5; EM (ESI<sup>-</sup>): 278,5.

- 20 **Ejemplo 12 y 13: 1-piperidincarboxilato de 4-[[4-[(E)-ciano-2(1H)-piridinilidenmetil]-5-metil-2-pirimidinil]-amino]-1,1-dimetiletilo y 5-metil-2-(4-piperidinilamino)-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetnitrilo**



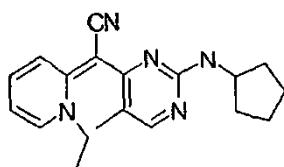
- 25 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método D), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetnitrilo (intermedio 5), y 4-amino-1-N-Boc-piperidina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 70% de rendimiento (92% de pureza en HPLC).

EM(ESI<sup>+</sup>): 409,3; EM (ESI<sup>-</sup>): 407,2.

1-piperidincarboxilato de 4-[[4-[(E)-ciano-2(1H)-piridinilidenmetil]-5-metil-2-pirimidinil]amino]-1,1-dimetiletilo (Ejemplo 12, 15 mg, 0,036 mmol) se disolvió en 2 ml de una solución 70:30 de DCM:TFA a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Los solventes se evaporaron al vacío y el producto deseado se aisló como sal de TFA (aceite naranja, 9 mg, 0,021 mmol, rendimiento: 60%).

5 EM(ESI<sup>+</sup>): 309,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 307,2.

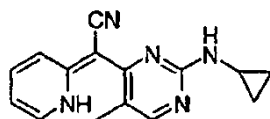
**Ejemplo 14: 2-(ciclopentilamino)-alfa-(l-etil-2(1H)-piridiniliden)-5-metil-4-pirimidinacetonitrilo**



10 A una solución de 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo (Ejemplo 1, 50 mg, 0,17 mmol, 1 eq) en 4 ml de DMF anhidro, se añadió terc-butóxido potásico (29 mg, 0,26 mmol, 1,5 eq) y yodoetano (15 µl, 0,19 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 40°C durante 4 días y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc y la fase orgánica se lavó con 3x10 ml de una solución de (NaHCO<sub>3</sub> sat., agua, salmuera, 1:1:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico. El residuo se redisolvió en DMSO 1M y se purificó por HPLC preparativo usando un gradiente de acetonitrilo desde 10% en TFA 0,01% en agua hasta acetonitrilo 100%. Las fracciones se recogieron y se evaporaron y se obtuvo el producto deseado como sal de TFA (aceite amarillo, 33 mg, rendimiento: 31%).

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO); 1,28 (t, 3H), 1,65-2,0 (m, 6H), 2,03 (s, 3H), 2,26-2,37 (m, 2H), 2,58-2,70 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,97-8,07 (m, 2H), 8,75 (d, 1H), 10,09 (ancho, 1H). EM (ESI<sup>+</sup>) 322, (ESI<sup>-</sup>) 320.

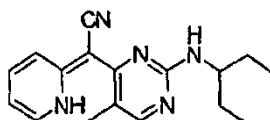
**Ejemplo 15: 2-(ciclopropilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**



20 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método D), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y ciclopropilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 72% de rendimiento (92% de pureza en HPLC).

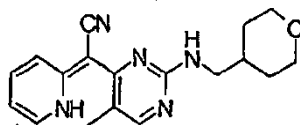
EM (ESI<sup>+</sup>): 266,5; EM (ESI<sup>-</sup>): 264,2.

**Ejemplo 17: 2-[(l-etilpropil)amino]-5-metil-alfa-2(1H)piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo**



25 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método D), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y 3-aminopentano, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 74% de rendimiento (98% de pureza en HPLC).

30 EM (ESI<sup>+</sup>): 296,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 294,5.

**Ejemplo 18: 5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-2-[[tetrahidro-2H-pirano-4-il]metil]amino]-4-pirimidinacetonitrilo**

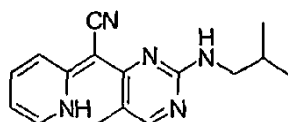
5 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método D), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y 4-aminoetil tetrahidropirano, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 70% de rendimiento (97% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 324,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 322,2.

**Ejemplo 19: 5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-2-[[tetrahidro-2-furano]metil]amino]-4-pirimidinacetonitrilo**

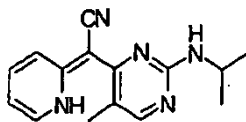
10 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método D), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y tetrahidrofurfurilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 60% de rendimiento (92% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 310,6; EM (ESI<sup>-</sup>): 308,2.

**Ejemplo 20: 5-metil-2-[(2-metilpropil)amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo**

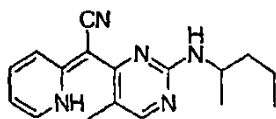
15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método C), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), e isobutilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 69% de rendimiento (91% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 282,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 280,6.

**Ejemplo 21: 5-metil-2-[(1-metiletil)amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo**

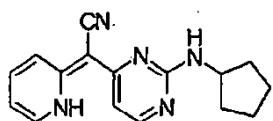
20 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método D), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), e isopropilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 80% de rendimiento (98% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 268,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 266,2.

**Ejemplo 25: 5-metil-2-[(1-metilbutil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetónitrilo**

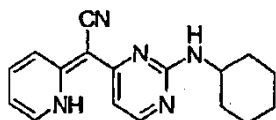
5 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método D), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetónitrilo (intermedio 5), y (+/-)-2-aminopentano, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 88% de rendimiento (92% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 296,3; EM (ESI<sup>-</sup>): 294,5.

**Ejemplo 26: 2-(ciclopentilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetónitrilo**

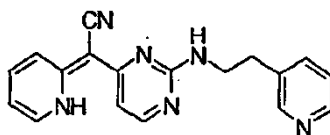
10 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetónitrilo (intermedio 6), y ciclopentilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 86% de rendimiento (87% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 280,5; EM (ESI<sup>-</sup>): 278,2.

**Ejemplo 27: 2-(ciclohexilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetónitrilo**

15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetónitrilo (intermedio 6), y ciclohexilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 85% de rendimiento (77% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 294,5; EM (ESI<sup>-</sup>): 292,3.

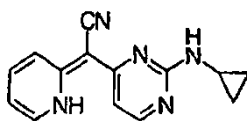
**Ejemplo 29: alfa-2-piridinil-2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetónitrilo**

20 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetónitrilo (intermedio 6), y 3-(2-aminoetil)piridina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 80% de rendimiento (77% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 317,8; EM (ESI<sup>-</sup>): 315,2.

**Ejemplo 30: 2-(ciclopropilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetónitrilo**

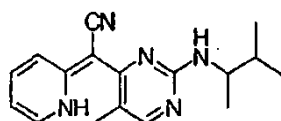




Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo (intermedio 6), y ciclopropilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 70% de rendimiento (87% de pureza en HPLC).

5 EM (ESI<sup>+</sup>): 252,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 250,3.

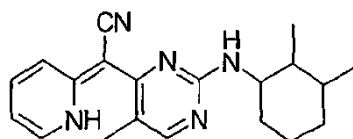
**Ejemplo 32: 2-[(1,2-dimetilpropil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo**



10 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo (intermedio 5), y 2-amino-3-metilbutano, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 77% de rendimiento (92% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 296,3; EM (ESI<sup>-</sup>): 294,5.

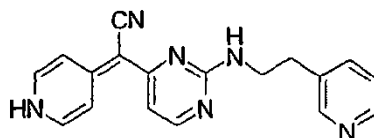
**Ejemplo 33: 2-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo**



15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo (intermedio 5), y 2,3-dimetilciclohexilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 87% de rendimiento (94% de pureza en HPLC).

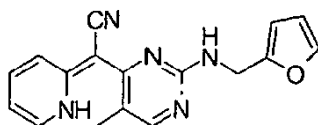
EM (ESI<sup>+</sup>): 336,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 334,5.

**Ejemplo 34: alfa-4-piridinil-2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetoneitrilo**



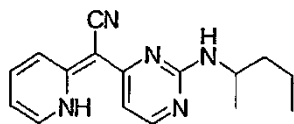
20 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-alfa-4(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo (intermedio 10), y 3-(2-aminoetil)piridina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 60% de rendimiento (74% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 317,8; EM (ESI<sup>-</sup>): 315,6.

**Ejemplo 35: 2-[(2-furanilmetil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**

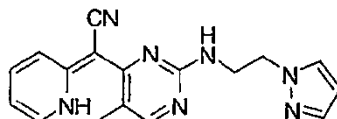
5 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y furfurilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 78% de rendimiento (98% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 306,6; EM (ESI<sup>-</sup>): 304,5

**Ejemplo 36: 2-[(1-metilbutil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**

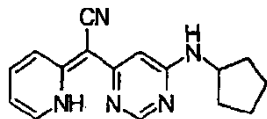
10 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 6), y (+/-)-2-aminopentano, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 72% de rendimiento (97% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 282,6; EM (ESI<sup>-</sup>): 280,9.

**Ejemplo 37: 5-metil-2-[[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**

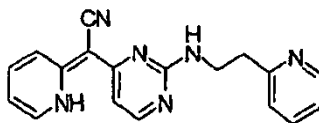
15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y 1-(2'-aminoetil)pirazol, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 68% de rendimiento (88% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 320,3; EM (ESI<sup>-</sup>): 318,8.

**Ejemplo 40: 6-(ciclopentilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**

20 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 6-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 12), y ciclopentilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 69% de rendimiento (87% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 280,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 278,2.

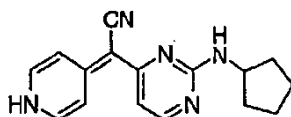
**Ejemplo 41: alfa-2-piridinil-2-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetonitrilo**

5 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 6), y 2-(2-aminoetil)piridina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 67% de rendimiento (84% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 316,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 314,5.

Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-4-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 14), y 1-etilpiperazina, se aisló el compuesto del título, en forma un sólido amarillo con 84% de rendimiento (92% de pureza en HPLC).

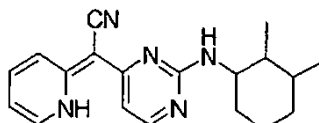
10 EM (ESI<sup>+</sup>): 322,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 320,5.

**Ejemplo 43: 2-(ciclopentilamino)-alfa-4-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**

15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-alfa-4(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 10), y ciclopentilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 62% de rendimiento (77% de pureza en HPLC).

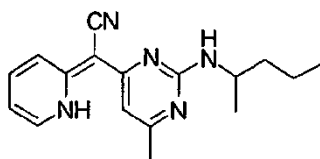
EM (ESI<sup>+</sup>): 280,3; EM (ESI<sup>-</sup>): 278,2.

EM (ESI<sup>+</sup>): 368,6; EM (ESI<sup>-</sup>): 364,5.

**Ejemplo 45: 2-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**

20 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 6), y 2,3-dimetilciclohexilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 62% de rendimiento (98% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 322,6; EM (ESI<sup>-</sup>): 320,5.

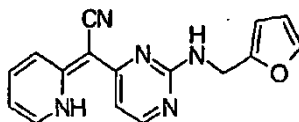
**Ejemplo 46: 6-metil-2-[(1-metilbutil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**

25

Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-4-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 14), y (+/-)-2-aminopentano, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 82% de rendimiento (96% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 296,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 294,2.

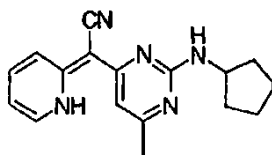
5 **Ejemplo 47: 2-[(2-furanilmetil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**



Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 6), y furfuralmina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 72% de rendimiento (88% de pureza en HPLC).

10 EM (ESI<sup>+</sup>): 292,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 290,9.

**Ejemplo 48: 2-(ciclopentilamino)-6-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**



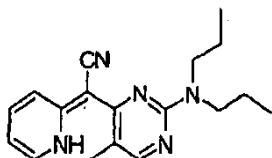
15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-4-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 14), y ciclopentilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 74% de rendimiento (78% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 294,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 292,2.

Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 4-cloro-6-(metilamino)-alfa-2(1H)-piridiniliden-1,3,5-triazin-2-acetonitrilo (intermedio 13), y 3-(2-aminoetil)piridina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 66% de rendimiento (78% de pureza en HPLC).

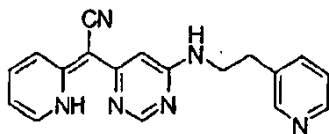
20 EM(ESI<sup>+</sup>): 347,5; EM (ESI<sup>-</sup>): 345,4.

**Ejemplo 51: 2-(dipropilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo**



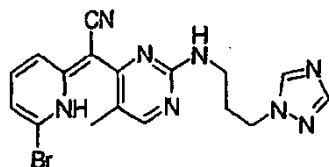
25 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y dipropilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 82% de rendimiento (82% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 310,3; EM (ESI<sup>-</sup>): 308,5.

**Ejemplo 52: alfa-2-piridinil-6-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetonitrilo**

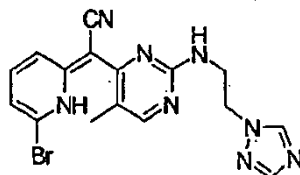
5 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 6-cloro-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 12), y 3-(2-aminoetil)piridina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 60% de rendimiento (77% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 317,2; EM (ESI<sup>-</sup>): 315,3.

**Ejemplo 62: alfa-(6-bromo-2(1H)-pirimidiniliden)-5-metil-2-[[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]amino]-4-pirimidinacetonitrilo**

10 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de alfa-(6-bromo-2(1H)-piridiniliden)-2-cloro-5-metil-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 15), y 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-1-amina.HCl, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 68% de rendimiento (94% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 414,6; EM (ESI<sup>-</sup>): 414,2.

**Ejemplo 63: alfa-(6-bromo-2(1H)-piridiniliden)-5-metil-2-[[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinacetonitrilo**

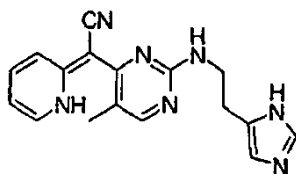
15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de alfa-(6-bromo-2(1H)-piridiniliden)-2-cloro-5-metil-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 15), y 2-(1,2,4-triazol-1-il)-etilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 70% de rendimiento (92% de pureza en HPLC).

20 EM (ESI<sup>+</sup>): 400,5; EM (ESI<sup>-</sup>): 318,5.

Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y (1S,2S)-2-benziloxiciclopentilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 84% de rendimiento (98% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 400,6; EM (ESI<sup>-</sup>): 398,5.

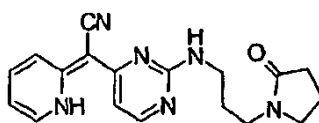
**Ejemplo 66: 2-[[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino]-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo**



Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo (intermedio 5), e histamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 80% de rendimiento (98% de pureza en HPLC).

5 EM (ESI<sup>+</sup>): 320,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 318,4.

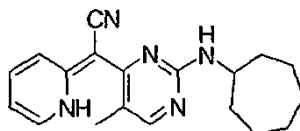
**Ejemplo 67: 2-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo**



10 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo (intermedio 5), y N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidinona, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 72% de rendimiento (99% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 337,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 335,2.

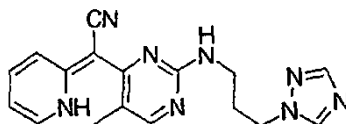
**Ejemplo 69: 2-(cicloheptilamino)-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo**



15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo (intermedio 5), y cicloheptilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 70% de rendimiento (95% de pureza en HPLC).

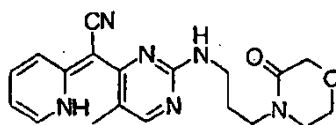
EM (ESI<sup>+</sup>): 322,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 320,4.

**Ejemplo 70: 5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-2-[[3-(1H)-1,2,4-triazol-1-il]propil]amino]-4-pirimidinacetoneitrilo**



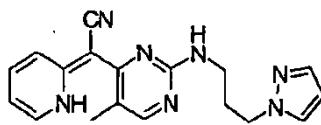
20 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo (intermedio 5), y 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-1-amina.HCl, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 79% de rendimiento (96% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 335,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 333,6.

**Ejemplo 71: 5-metil-2-[[3-(3-oxo-4-morfolinil)propil]-amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo**

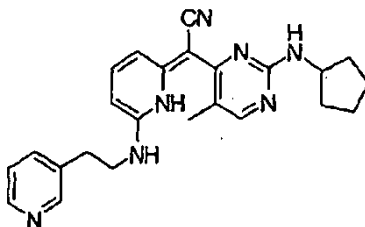
5 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y 4-(3-aminopropil)morfolin-3-ona. HCl, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 72% de rendimiento (94% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 366,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 364,2.

**Ejemplo 72: 5-metil-2-[[3-(1H-pirazol-1-il)propil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo**

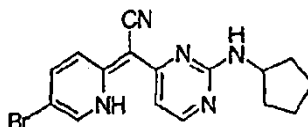
10 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de 2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 5), y 3-(1H-pirazol-1-il)propan-1-amina.HCl, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 78% de rendimiento (92% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 334,4; EM (ESI<sup>-</sup>): 332,2.

**Ejemplo 81: 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetonitrilo**

15 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 73, partiendo de alfa-(6-bromo-2(1H)-piridiniliden)-2-(ciclopentilamino)-5-metil-4-pirimidinacetonitrilo (ejemplo 60), y 2-(2-aminoetil)piridina se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 33% de rendimiento (95% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 414,5; EM (ESI<sup>-</sup>): 412,6.

**Ejemplo 82: alfa-(5-bromo-2(1H)-piridiniliden)-2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinacetonitrilo**

25 Siguiendo los métodos generales como se indica en el Ejemplo 1 (Método E), partiendo de alfa-(5-bromo-2(1H)-piridiniliden)-2-cloro-4-pirimidinacetonitrilo (intermedio 21), y ciclopentilamina, se aisló el compuesto del título, en forma de un sólido amarillo con 40% de rendimiento (98% de pureza en HPLC).

EM (ESI<sup>+</sup>): 359,9; EM (ESI<sup>-</sup>): 357,8.

**Ejemplo 85: Preparación de una formulación farmacéutica**

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas según la presente invención, sin restringirse a las mismas.

Formulación 1: Comprimidos

- 5 Un piridinilacetónitrilo de fórmula I se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se añade como lubricante una cantidad menor de estearato magnésico. La mezcla se transforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de principio activo piridinilacetónitrilo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2: Cápsulas

- 10 Un piridinilacetónitrilo de fórmula I se mezcla como polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso de aproximadamente 1:1. La mezcla se introduce en cápsulas de 250 mg (125 mg de principio activo piridinilacetónitrilo por cápsula).

Formulación 3: Líquido

- 15 Se mezcla un piridinilacetónitrilo de fórmula I (1250 mg), sucrosa (1,75 g) y goma xantano (4 mg), se pasa a través de un tamiz nº 10 mesh U.S. y después se mezcla con una solución preparada previamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Benzoato sódico (10 mg), aroma y colorante se diluyen con agua y se añaden con agitación. Después se añade agua suficiente para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4: Comprimidos

- 20 Un piridinilacetónitrilo de fórmula I se mezcla como polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se añade como lubricante una cantidad menor de estearato magnésico. La mezcla se transforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de principio activo piridinilacetónitrilo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5: Inyección

- 25 Un piridinilacetónitrilo de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable salino estéril tamponado a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Ensayos Biológicos

Los compuestos de la presente invención se pueden someter a los ensayos siguientes:

a) Ensayo in vitro de JNK2 y -3:

- 30 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de JNK. La fosforilación de c-jun por JNK2 o JNK3 se puede determinar haciendo un seguimiento de la incorporación de <sup>33</sup>P en c-jun siguiendo el siguiente protocolo. La actividad inhibidora de los compuestos según la fórmula I frente a la fosforilación de c-jun a través de JNK, se determina calculando la actividad de fosforilación en presencia o ausencia de los compuestos según la fórmula I.

- 35 Los ensayos de JNK3 y/o -2 se realizan en placas MTT de 96 pocillos: incubación de 0,5 µg de GST-JNK3 o GST-JNK2 recombinante pre-activada con 1 µg de GST-c-Jun recombinante, biotinilada y 2 µM de <sup>33</sup>γ-ATP (2 nCi/µl), en presencia o ausencia de compuestos según la fórmula I y en un volumen de reacción de 50 µl que contiene Tris-HCl 50 mM, pH 8,0; MgCl<sub>2</sub> 10 mM; ditiotretitol 1 mM y NaVO<sub>4</sub> 100 µM. La incubación se realiza durante 120 min a TA y se para con la adición de 200 µl de una solución que contiene 250 µg de perlas de SPA recubiertas de estreptavidina (Amersham, Inc.), EDTA 5 mM, Triton X-100 0,1% y ATP 50 µM, en tampón salino de fosfato.

- 40 Tras la incubación durante 60 minutos a TA, las perlas se sedimentan por centrifugación a 1500 x g durante 5 minutos, se resuspenden en 200 µl de PBS que contiene EDTA 5 mM, Triton X-100 0,1% y ATP 50 µM y se mide la radioactividad en un contador de centelleo β, seguido de la sedimentación de las perlas como se describe arriba.



Los compuestos según la fórmula I ensayados muestran una inhibición ( $IC_{50}$ ) respecto a JNK3 de menos de 20  $\mu\text{M}$ , preferentemente menos de 1  $\mu\text{M}$ .

b) Ensayo in vitro de GSK3:

Ensayo de GSK3 $\beta$  (véase *Bioorg. Med. Chem. Lett* por Naerum y col. **12** pág.1525-1528 (2002))

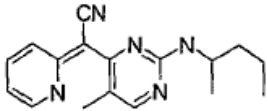
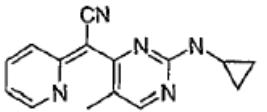
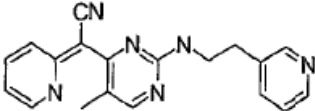
- 5 En un volumen de reacción final de 25 $\mu\text{l}$ , se incuba GSK3 $\beta$  (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(p)EDEEE 20  $\mu\text{M}$  (siendo el sustrato de GSK3 un fosfopéptido GS2), acetato de Mg 10 mM y [ $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ -ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, a la concentración necesaria). La reacción se inicia mediante la adición de  $\text{Mg}^{2+}$  [ $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ -ATP]. Tras la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se para mediante la adición de 5 $\mu\text{l}$  de una solución de ácido fosfórico al 3%. Después, 10 $\mu\text{l}$  de la reacción se añaden  
10 gota a gota sobre un filtermat P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 50 mM y una vez en metanol antes del secado y se determina el grado de fosforilación del sustrato mediante recuento de centelleo.

Los compuestos según la fórmula I ensayados muestran una inhibición ( $IC_{50}$ ) respecto a GSK3 de menos de 20  $\mu\text{M}$ , preferentemente menos de 10 e incluso es más preferido inferior a 1  $\mu\text{M}$ .

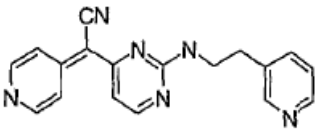
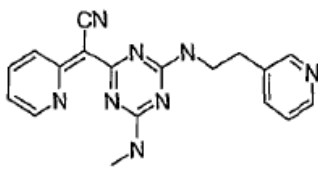
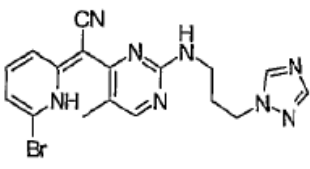
- 15 Las afinidades de unión de los compuestos de fórmula (I) se evaluaron usando el ensayo biológico *in vitro* arriba descrito. Los valores representativos de varios compuestos de ejemplo se muestran en las siguientes Tablas 1 y 2.

Los valores de la Tabla 1 se refieren a la afinidad de unión a GSK3 ( $IC_{50}$ ;  $\mu\text{M}$ ) de los compuestos ejemplo según la fórmula I.

Tabla 1: Potencia in vitro de derivados piridinil en GSK3 beta humana

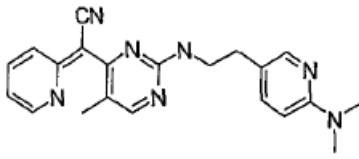
Estructura	Compuesto	$IC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) GSK3beta
	{5-metil-2-[(1-metilbutil)amino]-4-pirimidinil}(2-piridinil)-acetónitrilo	0,17
	[2-(ciclopropilamino)-5-metil-4-pirimidinil](2-piridinil)acetónitrilo	0,2
	(5-metil-2-([2-(3-piridinil)etil]amino)-4-pirimidinil)(2-piridinil)-acetónitrilo	0,5

(continuación)

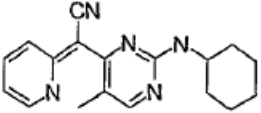
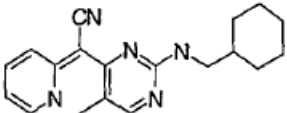
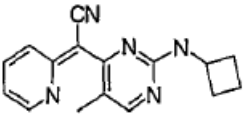
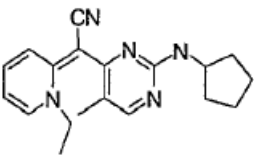
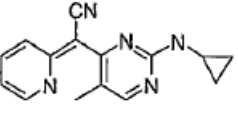
Estructura	Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM) GSK3beta
	4-piridinil(2-([2-(3-piridinil)etil]-amino)-4-pirimidinil)acetonitrilo	1,5
	(4-(metilamino)-6-([2-(3-piridinil)etil]-amino)-1,3,5-triazin-2-il)(2-piridinil)acetonitrilo	7,7
	alfa-(6-bromo-2(1H)-piridiniliden)-5-metil-2-[[3-(1H-pirazol-1-il)propil]amino]-4-pirimidinacetonitrilo	0,008

5 Los valores de la Tabla 2 se refieren a la afinidad de unión a JNK3 (IC<sub>50</sub>; μM) de los compuestos ejemplo según la fórmula I.

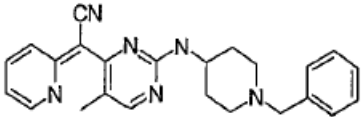
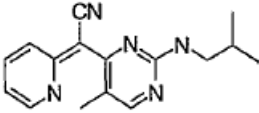
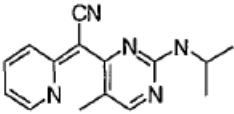
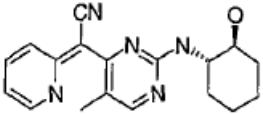
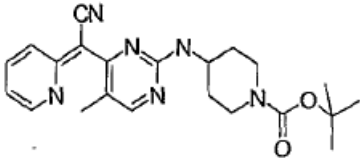
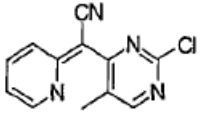
Tabla 2 Potencia in vitro de derivados piridinilo en JNK3 de rata

Estructura	Nombre IUPAC	JUNK3 IC <sub>50</sub> (μM)
	2-[[2-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-etil]amino]-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo	0,48

(continuación)

Estructura	Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM) GSK3beta
	2-(ciclohexilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo	0,07
	2-(ciclohexilmetil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo	0,486
	2-(ciclobutilamino)-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo	0,106
	2-(ciclopentilamino)-alfa-(1-etil-2(1H)-piridiniliden)-5-metil-4-pirimidinacetonitrilo	6,2
	2-(ciclopropilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo	0,299

(continuación)

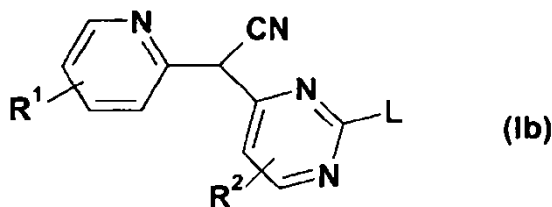
Estructura	Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM) GSK3beta
	5-metil-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo	0,665
	5-metil-2-[(2-metilpropil)amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo	0,21
	5-metil-2-[(1-metiletil)amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo	0,31
	2-[[[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]amino]-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo	0,74
	1-piperidincarboxilato de 4-[[4-[(E)-ciano-2(1H)-piridiniliden-metil]-5-metil-2-pirimidinil]amino]-1,1-dimetiletilo	1,14
	2-cloro-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo	2,35

Lista de referencias

1. Woodgett y col., *Trends Biochem. Sci.*, **16** pág. 177-81 (1991);
2. Lovestone y col., *Current Biology* **4** pág. 1077-86 (1994);
- 5 3. Brownlees y col., *Neuroreport* **8** pág. 3251-55 (1997);
4. Takashima y col., *PNAS* **95** pág. 9637-41 (1998)
5. Zhong y col., *Nature* **395** pág. 698-702 (1998);
6. Takashima y col., *PNAS* **90** pág. 7789-93 (1993);
7. Pei y col., *J. Neuroanatol. Exp.* **56** pág. 70-78 (1997);
- 10 8. *J. Neurochemistry* **72** pág. 1327-30 (1999);
9. Nonaka y col., *PNAS* **95** pág. 2642-47 (1998);
10. Thomas y col., *J. Am. Geriatr. Soc.* **43** pág. 1279-89 (1995);
11. Sasaki C. y col., *Neurol. Res.* **23** (6) pág. 588-92 (2001)
12. Darren A. E. y col., *Journal of Neurochemistry* **77** pág. 94-102 (2001);
- 15 13. A. Ali y col., *Chem. Rev.* pág. A-N (Diciembre 2000));
14. EP-752,424;
15. EP-461,079;
16. WO 01/47920

## REIVINDICACIONES

1. Un piridinilacetonitrilo de fórmula (Ib) en todas las fórmulas tautoméricas:



donde

- 5  $R^1$  y/o  $R^2$  es H o alquilo  $C_1-C_3$

L es un grupo amino de fórmula  $-NR^3R^4$  en el que  $R^3$  es H y  $R^4$  se selecciona del grupo consistente en alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilalquilo  $C_1-C_6$ , heteroarilalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilalquilo  $C_1-C_6$ , heterocicloalquilalquilo  $C_1-C_6$ .

2. Un piridinilacetonitrilo según la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente en:

- 10 5-metil-2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo  
 5-metil-2-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo  
 5-metil-alfa-2-piridinil-2-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetonitrilo  
 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-(6-fenil-2(1H)-piridiniliden)-4-pirimidinacetonitrilo  
 5-metil-2-(4-piperidinilamino)-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo
- 15 2-(ciclohexilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo  
 2-[(ciclohexilmetil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo  
 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo  
 2-(ciclobutilamino)-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo  
 2-(ciclopentilamino)-alfa-(1-etil-2(1H)-piridiniliden)-5-metil-4-pirimidinacetonitrilo
- 20 2-(ciclopropilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo  
 2-[(1-etilpropil)amino]-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo  
 5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-2-[[tetrahydro-2H-piran-4-il]metil]amino]-4-pirimidinacetonitrilo  
 5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-2-[[tetrahydro-2-furanil]metil]amino]-4-pirimidinacetonitrilo  
 5-metil-2-[(2-metilpropil)amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo
- 25 5-metil-2-[(1-metiletil)amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetonitrilo  
 5-metil-2-[(1-metilbutil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo  
 2-(ciclopentilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo  
 2-(ciclohexilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetonitrilo

- alfa-2-piridinil-2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-(ciclopropilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-[(1,2-dimetilpropil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 5 alfa-4-piridinil-2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-[(2-furanilmetil)amino]-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-[(1-metilbutil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 5-metil-2-[[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 6-(ciclopentilamino)-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 10 alfa-2-piridinil-2-[[2-(2-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetoneitrilo 2-(ciclopentilamino)-alfa-4-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 6-metil-2-[(1-metilbutil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-[(2-furanilmetil)amino]-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 15 2-(ciclopentilamino)-6-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-(dipropilamino)-5-metil-alfa-2-piridinil-4-pirimidinacetoneitrilo
- alfa-2-piridinil-6-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-alfa-[6-(ciclopropilamino)-2(1H)-piridiniliden]-5-metil-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-(fenilamino)-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetoneitrilo
- 20 5-metil-2-[[3-(1H-pirazol-1-il)propil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo
- 5-metil-2-[[3-(3-oxo-4-morfolinil)propil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-(cicloheptilamino)-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo
- 5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-2-[[3-(1H)-1,2,4-triazol-1-il]propil]amino]-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-(cicloheptilamino)-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo
- 25 alfa-(6-bromo-2(1H)-piridiniliden)-5-metil-2-[[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-(4-morfolinil)-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-[[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino]-5-metil-alfa-2(1H)-piridiniliden-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetoneitrilo
- 30 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetoneitrilo
- 2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-[metil(fenilmetil)amino]-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetoneitrilo

2-(ciclopentilamino)-alfa-[6-(2-piridinilamino)-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetoneitrilo

2-(ciclopentilamino)-5-metil-alfa-[6-[(trimetilsilil)etil]-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetoneitrilo

2-(ciclopentilamino)-alfa-[6-(3-piridinilamino)-2(1H)-piridiniliden]-4-pirimidinacetoneitrilo

2-(ciclopentilamino)-alfa-[6-(ciclopentilamino)-2(1H)-piridiniliden]-5-metil-4-pirimidinacetoneitrilo

- 5    **3.**    Un piridinilacetoneitrilo según las reivindicaciones 1 o 2 para el uso como medicamento.
- 4.**    Un piridinilacetoneitrilo según las reivindicaciones 1 o 2 para el uso en la prevención y/o tratamiento del cáncer, incluyendo el cáncer de mama, colorrectal, pancreático, ovárico, prostático, testicular, hepático, renal, pulmonar.
- 10   **5.**    Una composición farmacéutica que comprende un piridinilacetoneitrilo según las reivindicaciones 1 o 2 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.