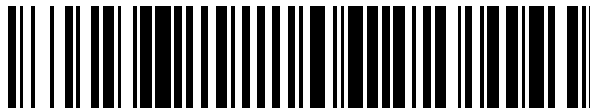


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 855**

51 Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2003 E 03759982 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1527070**

54 Título: **Derivados de cianuro de azol-metilideno y su uso como moduladores de proteína cinasas**

30 Prioridad:

14.06.2002 EP 02100710

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

09.05.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GAILLARD, PASCALE;
GOTTELAND, JEAN-PIERRE;
JEANCLAUDE-ETTER, ISABELLE;
SCHWARZ, MATTHIAS y
THOMAS, RUSSEL, J.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 402 855 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

Derivados de cianuro de azol-metilideno y su uso como moduladores de proteína cinasas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de cianuro de azol-metilideno y a sus tautómeros, así como a composiciones farmacéuticas que contienen tales derivados azólicos. En particular, la presente invención se refiere a la modulación, especialmente a la inhibición, de la ruta de la proteína cinasa usando los derivados de cianuro de azol-metilideno de la presente invención. Las proteína cinasas preferidas son la cinasa c-Jun N-terminal (JNK, por sus siglas en inglés) y la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3, por sus siglas en inglés). Los compuestos de la presente invención son especialmente 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 comprende diabetes de tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, síndrome del ovario poliquístico (SOP). La presente invención se refiere asimismo a métodos para la preparación de los nuevos derivados de cianuro de azol-metilideno.

Antecedentes de la invención

15 En los últimos veinte años, la señalización celular se ha convertido en un importante tema de investigación en la biología y la medicina. Se están esclareciendo cada vez más las complejas rutas y los componentes proteicos de la transducción de señales. En los últimos 15 años se han identificado las proteína cinasas, como las proteína tirosina cinasas, como elementos clave de la regulación celular. Están implicadas en la fisiología y patología de los sistemas inmunitario, endocrino y nervioso y se piensa que son importantes en el desarrollo de muchos cánceres. Así, sirven de dianas farmacológicas para muchas enfermedades diferentes. Los miembros de la familia de las proteína cinasas incluyen, por ejemplo, la cinasa c-Jun N-terminal o la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3).

25 La cinasa c-Jun N-terminal (JNK) es un miembro de la familia de las MAP cinasas que incluye las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK, por sus siglas en inglés) y las cinasas p38. Es una serina/treonina cinasa que fosforila c-Jun, un componente de la proteína activadora 1 (AP-1) de factores de transcripción. La AP-1 regula la transcripción de varios genes, que incluyen enzimas inflamatorias (COX-2), metaloproteinasas de la matriz (MMP-3), citocinas (TNF), factores de crecimiento (VEGF) e inmunoglobulinas. En los seres humanos se han identificado tres isoformas de la JNK, JNK-1, -2 y -3, que parecen mediar acontecimientos de fosforilación críticos implicados en la regulación de la apoptosis y la respuesta inmunitaria.

30 En una publicación de Xie X y col. (*Structure* **6** (8), pág. 983-991 (1998)) se ha sugerido que la activación de las rutas de transducción de señales activadas por estrés son necesarias para la apoptosis neuronal inducida por la retirada de NGF en células PC-12 y neuronas simpáticas del ganglio cervical superior (GCS) de ratas. La inhibición de cinasas específicas, en concreto, de la MAP cinasa cinasa 3 (MKK3) y la MAP cinasa cinasa 4 (MKK4) o c-Jun (parte de la cascada de la MKK4), puede ser suficiente para bloquear la apoptosis (véase también Kumagai Y y col. en *Brain Res.* **67**(1), 10-17 (1999) y Yang DD y col. en *Nature* **389**, pág. 865-870 (1997)).

35 Se ha publicado que la ruta de señalización de la JNK está implicada en la proliferación celular y podría desempeñar un papel importante en las enfermedades autoinmunes (Yang y col., *Immunity* **9**, 575-585 (1998), Sabapathy y col., *Current Biology* **3**, 116-125 (1999)) que están mediadas por la activación y proliferación de linfocitos T.

40 Uno de los primeros compuestos descubiertos que inhibe la ruta de la JNK es CEP-1347, de Cephalon, que ha resultado ser neuroprotector en una serie de modelos *in vivo* de enfermedades neurodegenerativas. En la bibliografía de patentes se han publicado varios compuestos que inhiben las JNK. Hoffman-La Roche ha reivindicado 4-heteroaril, 4-arilindolinonas e indolinonas cíclicas (documentos WO 0035921, WO 0035909 y WO 0035906). Vertex Pharmaceuticals ha descrito derivados de oxima como inhibidores de la JNK3 (documento WO 0064872). Applied Research Systems ha descrito derivados de benzazol (documento EP 1110957) como inhibidores de la JNK.

45 La glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) es una serina/treonina cinasa de la cual se han identificado dos isoformas, α y β (Woodgett y col. *Trends Biochem. Sci.*, **16**, pág. 177-81 (1991)). Ambas isoformas de la GSK3 son constitutivamente activas en las células en reposo. La GSK3 fue identificada originalmente como una cinasa que inhibe la glucógeno sintasa por fosforilación directa. La GSK3 se inactiva tras la activación por insulina, permitiendo de este modo la activación de la glucógeno sintasa y, posiblemente, de otros acontecimientos dependientes de insulina, tales como el transporte de glucosa. Posteriormente, se ha demostrado que la actividad GSK3 también es inactivada por otros factores de crecimiento que, como la insulina, señalizan a través de tirosina cinasas receptoras (RTK, por sus siglas en inglés). Ejemplos de tales moléculas de señalización incluyen el IGF-1 y el EGF (Saito y col. *Biochem. J.*, **303**, pág. 27-31 (1994), Welsh y col., *Biochem. J.*, **294** pág. 625-29 (1993) y Cross y col., *Biochem. J.*, **303**, pág. 21-26 (1994)). La actividad de la GSK3 beta es regulada por la fosforilación de serina (inhibidora) y tirosina (estimu-

ladora), la formación de un complejo proteico y su localización intracelular. La GSK3 beta fosforila y, de este modo, regula las funciones de muchas proteínas metabólicas, señalizadoras y estructurales (Carol Grimes, Richard Jope, *Prog. Neurobiol.* **65(4)** pág. 391-426 (2001)). Entre las proteínas señalizadoras reguladas por la GSK3 beta hay que destacar los muchos factores de transcripción, que incluyen la proteína activadora-1, Myc, beta-catenina, la proteína de unión al potenciador CCAAT y NFkappaB.

Los agentes que inhiben la actividad GSK3 son útiles en el tratamiento de los trastornos mediados por la actividad GSK3. Además, la inhibición de la GSK3 imita la activación de las rutas de señalización de los factores de crecimiento y, en consecuencia, los inhibidores de la GSK3 son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que tales rutas son insuficientemente activas. Más adelante se describen ejemplos de enfermedades que se pueden tratar con inhibidores de la GSK3, tales como diabetes, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer), enfermedades inflamatorias, isquemia y cáncer.

En la bibliografía de patentes se han descrito ya varios inhibidores de la GSK3 (documento WO 02/20495, Chiron Corporation; documento WO 02/10141, Pfizer Products Inc.; documento WO 02/22608, Vertex Pharmaceuticals Inc.).

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica grave que se define por la presencia de niveles químicamente elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). El término diabetes mellitus abarca varios estados hiperglucémicos diferentes. Estos estados incluyen la diabetes de tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina, o DMDI) y de tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina, o DMNDI). La hiperglucemia presente en los individuos con diabetes de tipo 1 está asociada a niveles deficientes, reducidos o inexistentes de insulina que son insuficientes para mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de los márgenes fisiológicos. La diabetes de tipo 1 se trata convencionalmente con la administración de dosis de reemplazo de insulina, generalmente por vía parenteral.

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad del envejecimiento cada vez más extendida. Inicialmente se caracteriza por una sensibilidad reducida a la insulina y un aumento compensatorio de las concentraciones de insulina en circulación, siendo lo último necesario para mantener los niveles normales de glucosa en sangre. Como se ha descrito anteriormente, la inhibición de la GSK3 estimula los procesos dependientes de insulina y, en consecuencia, resulta útil en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Datos recientes obtenidos con el uso de sales de litio proporcionan evidencias de esta idea. Se ha publicado recientemente que el ion litio inhibe la actividad GSK3 (Peter Klein, Douglas Melton *PNAS* **93** pág. 8455-9 (1996)). Sin embargo, el litio no se ha aceptado ampliamente para el uso en la inhibición de la actividad GSK3, posiblemente debido a sus efectos documentados sobre dianas moleculares distintas de la GSK3. El análogo de purina 5-yodotubercidina, también un inhibidor de la GSK3, estimula igualmente la síntesis de glucógeno y antagoniza la inactivación de la glucógeno sintasa mediante glucagón y vasopresina en hepatocitos de rata (Fluckiger-Isler y col., *Biochem. J.* **292** pág. 85-91 (1993) y Massillon y col., *Biochem. J.* **299** pág. 123-8 (1994)). Sin embargo, se ha demostrado que este compuesto también inhibe otras serina/treonina y tirosina cinasas (*Biochem. J.* **299** pág. 123-8 (1994)).

La GSK3 también está involucrada en rutas biológicas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer (EA). Las características patológicas de la EA son placas extracelulares de una forma anormalmente procesada de la proteína precursora amiloide (PPA), denominada péptido β -amiloide (β -AP), y el desarrollo de marañas neurofibrilares intracelulares que contienen filamentos helicoidales apareados (FHA) formados por proteína tau hiperfosforilada. La GSK3 es una de una serie de cinasas que se ha descubierto fosforilan la proteína tau *in vitro* en los sitios anormales característicos de la tau de los FHA, y es también la única cinasa para la que se ha demostrado esto mismo en células vivas y en animales (Lovestone y col., *Current Biology* **4** pág. 1077-86 (1994) y Brownlees y col., *Neuroreport* **8** pág. 3251-55 (1997)). Asimismo, el inhibidor de la cinasa GSK3, LiCl, bloquea la hiperfosforilación de tau en las células (Stambolic y col., *Current Biology* **6** pág. 1664-8 (1996)). Así, la actividad GSK3 puede contribuir a la generación de marañas neurofibrilares y, en consecuencia, a la progresión de la enfermedad. Recientemente se ha demostrado que la GSK3b se asocia con otra proteína clave de la patogénesis de la EA, la presenilina 1 (PS1) (Takashima y col., *PNAS* **95** pág. 9637-41 (1998)). Las mutaciones en el gen de la PS1 conducen a una mayor producción de β -AP, pero los autores también han demostrado que las proteínas PS1 mutadas se unen con más fuerza a la GSK3 β y potencian la fosforilación de tau, la cual se une a la misma región de las PS1. Curiosamente, también se ha demostrado que otro sustrato de la GSK3, la β -catenina, se une a la PS1 (Zhang y col., *Nature* **395** pág. 698-702 (1998)). La β -catenina citosólica se destina a la degradación por fosforilación mediante la GSK3, y la actividad de β -catenina reducida está asociada a una mayor sensibilidad de las células neuronales a la apoptosis neuronal inducida por la β -AP. Por consiguiente, la mayor asociación de la GSK3 β con la PS1 mutada puede explicar los niveles reducidos de β -catenina que se han observado en los cerebros de pacientes con EA con mutaciones en la PS1 y el aumento de la muerte neuronal relacionado con la enfermedad. En concordancia con estas observaciones, se ha demostrado que la inyección de GSK3 antisentido, pero no la de sentido, bloquea los efectos patológicos de la β -AP en neuronas *in vitro*, retrasando 24 h el inicio de la muerte celular (Takashima y col., *PNAS* **90** pág. 7789-93 (1993)). En estos últimos estudios, los efectos sobre la muerte celular son precedidos (entre 3 y 6 horas después de la administración de β -AP) por una duplicación de la actividad intracelular de GSK3, lo que sugiere que mecanismos genéticos pueden aumentar la actividad de la GSK3. La observación de que el nivel de expresión proteica (pero no la actividad especí-

fica, en este caso) de la GSK3 está aumentado un 50% en los sobrenadantes postsinaptosomales de tejido cerebral con EA frente al normal proporciona evidencias adicionales del papel de la GSK3 en la EA (Pei y col., *J. Neuro-pathol. Exp.* **56** pág. 70-78 (1997)). Por lo tanto, se cree que los inhibidores específicos de la GSK3 actuarán ralentizando la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

5 También se ha descrito la implicación de la actividad GSK3 en la etiología del trastorno bipolar. En apoyo a esta idea se ha demostrado recientemente que el valproato, otro fármaco usado comúnmente en el tratamiento de dicha enfermedad, también es un inhibidor de la GSK3 (Chen y col., *J. Neurochemistry* **72** pág. 1327-30 (1999)). Un mecanismo por medio del cual el litio y otros inhibidores de la GSK3 pueden actuar en el tratamiento del trastorno bipolar consiste en aumentar la supervivencia de las neuronas sometidas a niveles anormalmente elevados de excitación
10 inducidos por el neurotransmisor glutamato (Nonaka y col., *PNAS* **95** pág. 2642-47 (1998)).

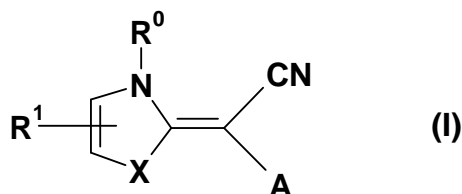
Se cree que la excitotoxicidad neuronal inducida por glutamato también es una causa principal de la neurodegeneración asociada a daños agudos, como en isquemia cerebral, lesión cerebral traumática e infecciones bacterianas. Asimismo se cree que una señalización excesiva a través de glutamato está implicada en el daño neuronal crónico observado en enfermedades tales como la de Alzheimer, Huntington, Parkinson, demencia asociada al SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y esclerosis múltiple (EM) (Thomas y col., *J. Am. Geriatr. Soc.* **43** pág. 1279-89 (1995)). En consecuencia, se cree que los inhibidores de la GSK3 constituyen un tratamiento útil para estos y otros trastornos neurodegenerativos.

Sasaki y col. han descrito que la GSK3 beta puede desempeñar un papel en la muerte neuronal por isquemia (Sasaki C. y col., *Neurol. Res.* **23(6)** pág. 588-92 (2001)). Cross y col. han descrito pequeñas moléculas inhibitoras selectivas de la actividad glucógeno sintasa cinasa-3 que protegen las neuronas primarias de la muerte (Cross y col., *Journal of Neurochemistry* **77** pág. 94-102 (2001)).

También se ha publicado que la desbromohimendaldisina (DBH), considerada un inhibidor de la GSK3, muestra actividad antiinflamatoria en un modelo de artritis inducida por adyuvante en la rata. (A. Ali y col., *American Chemical Society* p. A-N (diciembre de 2000)).

25 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de cianuro de azol-metilideno de fórmula (I)



a sus sales farmacéuticamente aceptables, así como al uso de los mismos para la preparación de composiciones farmacéuticas en el tratamiento y/o la prevención de trastornos neuronales, enfermedades neurodegenerativas,
30 enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos metabólicos, cáncer o trastornos metabólicos mediados por resistencia a insulina o hiperglucemia, que comprenden diabetes de tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a insulina, obesidad, síndrome del ovario poliquístico (SOP). Los compuestos de esta invención son inhibidores de las proteína cinasas.

Descripción de la invención

35 Se ha descubierto ahora que los compuestos de la presente invención son moduladores de las proteína cinasas, en particular de las cinasas c-Jun N-terminal y de la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3). Cuando la proteína cinasa se une a los compuestos de la presente invención, dicha cinasa es inhibida por bloqueo del acceso a su sustrato y, por lo tanto, es incapaz de ejercer sus efectos biológicos o farmacológicos. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles, por ejemplo, en el tratamiento y/o la prevención de trastornos neuronales, enfermedades neurodegenerativas,
40 enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, cáncer o trastornos metabólicos mediados por resistencia a insulina o hiperglucemia, que comprenden diabetes de tipo I y/o II, tolerancia inadecuada a la glucosa, resistencia a insulina, obesidad, síndrome del ovario poliquístico (SOP).

En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con proteína cinasas, especialmente con las cinasas c-Jun N-terminal y la glucógeno sintasa cinasa 3,
45 en mamíferos y, especialmente, en seres humanos.

Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que componen los compuestos según la invención con la intención de que se apliquen uniformemente a toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, salvo que una definición que indique expresamente lo contrario proporcione una definición más amplia.

- 5 "Alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo monovalentes que presentan de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de este término son grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo y similares.
- "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que presenta un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos fusionados (por ejemplo, naftilo). Los ariilo preferidos incluyen fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.
- 10 "Alquil-C₁-C₆-ariilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente ariilo, e incluye bencilo, fenetilo y similares.
- "Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o heteroaromático bicíclico o tricíclico con anillos fusionados. Ejemplos concretos 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, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituidos.
- 15
- 20 "Alquil-C₁-C₆-heteroarilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente heteroarilo, e incluye 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.
- "Alquenilo C₂-C₆" se refiere a grupos alquenilo que presentan preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y al menos 1 ó 2 puntos de insaturación de alquenilo. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.
- 25 "Alquenil-C₂-C₆-ariilo" se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que presentan un sustituyente ariilo, e incluye 2-fenilvinilo y similares.
- "Alquenil-C₂-C₆-heteroarilo" se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que presentan un sustituyente heteroarilo, e incluye 2-(3-piridinil)vinilo y similares.
- 30 "Alquinilo C₂-C₆" se refiere a grupos alquinilo que presentan preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y al menos 1 o 2 puntos de insaturación de alquinilo, incluyendo los grupos alquinilo preferidos etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares.
- "Alquinil-C₂-C₆-ariilo" se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que presentan un sustituyente ariilo, e incluye feniletinilo y similares.
- 35 "Alquinil-C₂-C₆-heteroarilo" se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que presentan un sustituyente heteroarilo, e incluye 2-tieniletinilo y similares.
- "Cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que presenta un solo anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o múltiples anillos fusionados (por ejemplo, norbornilo). Los cicloalquilos preferidos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.
- 40 "Alquil-C₁-C₆-cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente cicloalquilo, e incluye ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo y similares.
- "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ según la definición anterior en el que de 1 a 3 átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos elegidos del grupo formado por O, S, NR, definiéndose R como hidrógeno o alquilo C₁-C₆. Los heterocicloalquilos preferidos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina y similares.
- 45 "Alquilo-C₁-C₆-heterocicloalquilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente heterocicloalquilo, e incluye 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metilo y similares.

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

"Alquil-C₁-C₆-carboxi" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente carboxi, e incluye 2-carboxietilo y similares.

5 "Acilo" se refiere al grupo -C(O)R, en el que R incluye H, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₆-arilo" o "alquil-C₁-C₆-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₆-arilo", "alquenil-C₂-C₆-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₆-arilo", "alquinil-C₂-C₆-heteroarilo", "alquil-C₁-C₆-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₆-heterocicloalquilo".

"Alquil-C₁-C₆-acilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente acilo, e incluye 2-acetiletilo y similares.

10 "(Hetero)cicloalquil-C₃-C₈-acilo" se refiere a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos que presentan un sustituyente acilo.

15 "Acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R', en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₆-arilo" o "alquil-C₁-C₆-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₆-arilo", "alquenil-C₂-C₆-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₆-arilo", "alquinil-C₂-C₆-heteroarilo", "alquil-C₁-C₆-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₆-heterocicloalquilo".

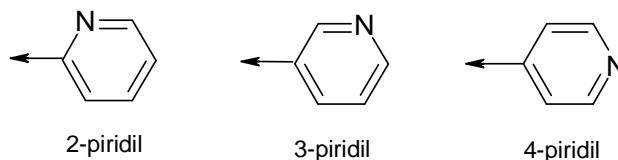
"Alquil-C₁-C₆-acilamino" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente acilamino, e incluye 2-(propionilamino)etilo y similares.

20 "Amino" se refiere al grupo -NRR', en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₆-arilo" o "alquil-C₁-C₆-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₆-arilo", "alquenil-C₂-C₆-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₆-arilo", "alquinil-C₂-C₆-heteroarilo", "alquil-C₁-C₆-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₆-heterocicloalquilo" y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos.

"Alquil-C₁-C₆-amino" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente amino, e incluye 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

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

"2-Piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo" se refiere a restos piridilo con la siguiente estructura:



30 "Sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), identificados más adelante, que conservan la actividad biológica deseada. Ejemplos de tales sales incluyen, pero sin limitación, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares) y sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido metansulfónico y ácido poligalacturónico. Dichos compuestos

35 también se pueden administrar en forma de sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por el experto en la materia, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de fórmula -NR₄⁺Z⁻, en la que R, R', R" son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil-C₁-C₆-arilo, alquil-C₁-C₆-heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y Z es un contraión que incluye cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluensulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato y difenilacetato).

40

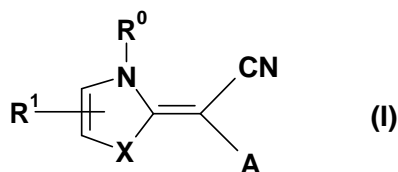
"Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que, una vez administrado al receptor, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, la actividad descrita en el presente documento.

"Exceso enantiomérico" (ee) se refiere a los productos que se obtienen mediante una síntesis asimétrica, es decir, una síntesis que implica productos de partida y/o reactivos no racémicos o una síntesis que comprende al menos un

paso enantioselectivo, obteniéndose de este modo un exceso de un enantiómero del orden de al menos aproximadamente 52% de ee.

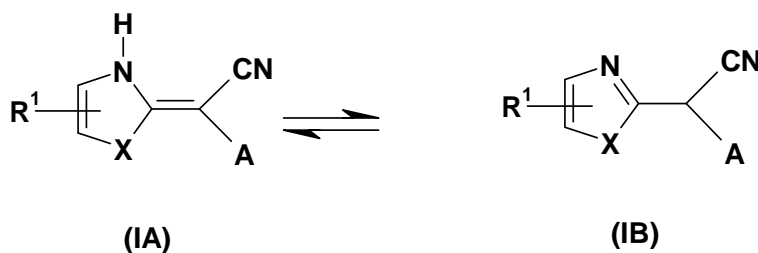
5 Dicha fórmula también comprende sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racémicas, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de fórmula (I) son sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, como las sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metansulfonato, bencensulfonato y *para*-toluensulfonato.

Un primer aspecto de la invención consiste en nuevos derivados de cianuro de azol-metilideno de fórmula I



así como sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racémicas y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando R⁰ es H, estos tautómeros sufren una transformación en solución y se establece un equilibrio entre los derivados azólicos de fórmula (IA) y los de fórmula (IB).



La presente invención abarca dichos tautómeros.

Los sustituyentes en la fórmula (I) se definen como sigue:

X es O, S o NR⁰, siendo R⁰ como se define más adelante. Los compuestos más preferidos son 1,3-tiazoles, es decir, compuestos de fórmula (I) en los que X es S.

20 A es un grupo 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, pirazinilo sustituido o no sustituido o triazinilo sustituido o no sustituido, pudiendo estar cada uno de los grupos antes mencionados fusionado con un grupo arilo o heteroarilo. Preferentemente, A es un grupo pirimidinilo sustituido o no sustituido.

25 Cada uno de dichos grupos heterocíclicos A pueden estar sustituidos con al menos un, preferentemente un, resto R².

R² es un resto amino de fórmula -NHR⁴, siendo R⁴ alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, amino, acilamino, diacilamino.

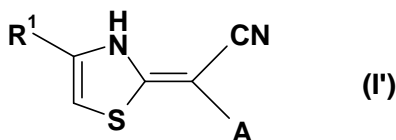
30 Más específicamente, R² son aquellos en los que R² es -NHR⁴, en el que R⁴ es alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado, en particular un resto etileno o propileno, sustituido opcionalmente con un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, por ejemplo un resto piridilo o 2-pirrolidinona (2-oxopirrolidina) o triazolilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, R² es -NHR⁴ en el que R⁴ es alquilo C₂-C₃ lineal o ramificado que está sustituido con una amina o amina cíclica.

R⁰ es hidrógeno.

R¹ es un grupo fenilo que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un halógeno que incluye flúor, cloro. De forma alternativa, R¹ puede ser alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado que incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo.

Una realización aún más específica de acuerdo con la invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula (I'):



5 R¹ es fenilo sustituido o no sustituido o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o halógeno, A es un grupo pirimidinilo que puede estar sustituido con R², donde R² es halógeno o -NHR⁴ en el que R⁴ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que puede estar sustituido con un grupo piridilo sustituido o no sustituido.

Los derivados azólicos específicos según la fórmula (I) son:

- 10 (4-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-2-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo
 (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo
 [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo
 (4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo
 {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo
- 15 {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo
 {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo
 (4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo
 [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo
 (2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo
- 20 (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo
 [4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo
 [4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo
 (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){5-metil-2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo
 (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo
- 25 (4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo
 (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo
 (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo
 (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)[2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo
 (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)[2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo
- 30 [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo

ES 2 402 855 T3

- [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetoneitrilo
- [4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- [4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il][4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetoneitrilo
- 5 [4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- [4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il][4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetoneitrilo
- {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- {2-[(2-aminoetil)amino]pirimidin-4-il}(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- 10 {2-[(piperidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- N-[3-({4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(ciano)metil]pirimidin-2-il}amino)propil]-2-etoxi-N-glicolilacetamida
- N-[3-({4-[ciano(4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)metil]pirimidin-2-il}amino)propil]-2-etoxi-N-glicolilacetamida
- [2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il](4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- [2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il](4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- 15 (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)[2-(isobutilamino)pirimidin-4-il]acetoneitrilo
- (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- (4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- (4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletil)amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il](4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- 20 [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- [4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- [4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-iletil)amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetoneitrilo
- 25 N-[3-({4-[ciano(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)metil]pirimidin-2-il}amino)propil]acetamida
- N-[2-({4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(ciano)metil]pirimidin-2-il}amino)etil]acetamida
- (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- (2-[[3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{5-metil-2-[(3-pirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- 30 [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(3-pirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo

ES 2 402 855 T3

- [2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-(metilamino)-6-(4-metilpiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-(ciclohexilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [2-(ciclopropilamino)-5-metilpirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 5 [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [2-(ciclopentilamino)-5-metilpirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- {2-[(1-metilbutil)amino]pirimidin-4-il}(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- {6-[(2-furilmetil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 10 {2-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-il}(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-(ciclopentilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-(ciclopentilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-(ciclopropilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-(ciclopropilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 15 (4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoniitrilo
- (4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino]pirimidin-4-il)acetoniitrilo
- {2-[(1,4-dimetilpentil)amino]pirimidin-4-il}(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [2-(metilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-[(1,4-dimetilpentil)amino]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 20 [2-(metilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- {2-[(1-metilbutil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- {2-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 25 {2-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- (4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(piridin-3-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}acetoniitrilo
- [2-(isopropilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- {2-[(1,2-dimetilpropil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- {2-[(1-etilpropil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 30 [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetoniitrilo

[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo

[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(ciclohexilmetil)amino]-5-metilpirimidin-4-il}acetonitrilo

5 Los compuestos de fórmula (I) son adecuados para el uso como medicamento, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas, trastornos neuronales que incluyen epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo-demencia de Guam, degeneración corticobasal, demencia pugilística y traumatismo craneal, síndrome de Down, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia por VIH, ictus isquémico y retinopatías por traumatismos craneales, lesión de médula espinal, traumatismo craneal, trastornos del estado de ánimo, en particular trastornos bipolares (del estado de ánimo), esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica, diabetes, en particular diabetes de tipo II y obesidad, asma, choque séptico, rechazo de trasplantes, accidente cerebrovascular, glaucoma, enfermedades cardiovasculares que incluyen ictus, arteriosclerosis, infarto del miocardio, lesión por reperfusión miocárdica, isquemia, cáncer y enfermedades inflamatorias que incluyen arteriosclerosis, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los derivados azólicos según la fórmula (I) para la preparación de composiciones farmacéuticas para la modulación, en particular la inhibición, de las rutas de señalización mediadas por una proteína cinasas, así como para el tratamiento preventivo y terapéutico de enfermedades causadas por una actividad anormal de la proteína cinasa. Preferentemente, esta proteína cinasa es una cinasa c-Jun. Con más preferencia, dicha proteína es una glucógeno sintasa cinasa 3, en particular la glucógeno sintasa cinasa 3 beta. Los compuestos según la fórmula I se pueden usar solos o en combinación con agentes farmacéuticos adicionales.

25 Específicamente, los compuestos según la fórmula (I) son útiles en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de estados patológicos y enfermedades en los que se requiera la inhibición de proteína cinasas, en particular de la cinasa Jun y/o la glucógeno sintasa cinasa 3. Estas enfermedades se seleccionan del grupo formado por enfermedades neurodegenerativas, trastornos neuronales que incluyen epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, retinopatías, lesión de médula espinal, traumatismo craneal, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica, diabetes, en particular diabetes de tipo II y obesidad, asma, choque séptico, rechazo de trasplantes, accidente cerebrovascular, glaucoma, enfermedades cardiovasculares que incluyen ictus, arteriosclerosis, infarto de miocardio, lesión por reperfusión miocárdica, isquemia, cáncer y enfermedades inflamatorias que incluyen arteriosclerosis, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide.

30 Específicamente, los compuestos de fórmula I son adecuados para el uso en el tratamiento de trastornos del sistema inmunitario y del sistema neuronal de mamíferos, en particular de seres humanos. Estos trastornos del sistema neuronal incluyen, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, retinopatías, lesión de médula espinal, esclerosis múltiples o esclerosis lateral amiotrófica, traumatismo craneal, epilepsia y trastornos epilépticos, ictus cerebral isquémico y hemorrágico.

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

40 Los trastornos del sistema inmunitario incluyen, por ejemplo, asma, rechazo de trasplantes, procesos inflamatorios tales como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), trastornos de erosión de cartílagos y huesos, artritis reumatoide, choque séptico.

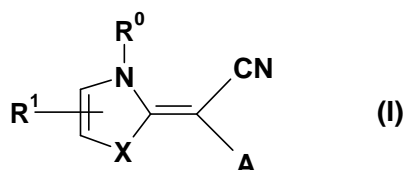
Los compuestos según la fórmula I también son adecuados para el uso en el tratamiento de cánceres, como los cánceres de mama, colorrectal, pancreático, de próstata, testicular, de ovario, de pulmón, de hígado y de riñón.

45 En otra realización, los compuestos según la fórmula I se pueden usar para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, reestenosis, glaucoma, ictus, isquemia, por ejemplo isquemia cerebral, lesión por reperfusión miocárdica o infarto del miocardio.

En otra realización, los compuestos según la fórmula I se pueden usar para el tratamiento de diversos estados isquémicos que incluyen insuficiencias cardíaca y renal, trastornos hepáticos y lesiones por reperfusión cerebral.

50 Otro objeto de la presente invención es un método para el tratamiento de los estados patológicos mediados por proteína cinasa, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente activa de un derivado azólico según la fórmula (I).

Otro objeto más de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados azólicos según la fórmula I.

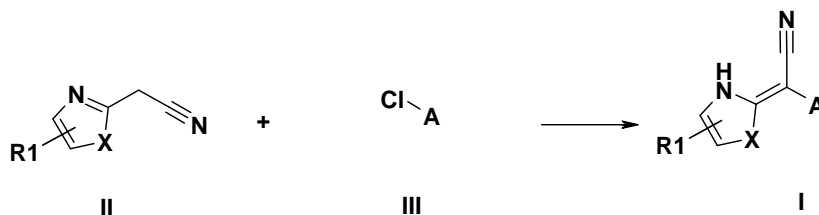


5 El cianuro de azol-metilideno ejemplificado en esta invención se puede preparar a partir de productos de partida comerciales usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que, aunque se den condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), también se pueden usar otras condiciones experimentales, salvo que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar en función de los reactantes o disolventes concretos usados, pero tales condiciones las puede determinar un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

10 En general, los derivados de cianuro de azol-metilideno según la fórmula general I se pueden obtener mediante varios procedimientos, usando protocolos de química en solución.

De acuerdo con un procedimiento, los derivados de cianuro de azol-metilideno según la fórmula general I, en la que los sustituyentes X, A y R¹ son como se han definido anteriormente y R⁰ es H, se preparan a partir de los derivados de acetonitrilo II y los derivados clorados III correspondientes mediante protocolos conocidos de química en solución, como los descritos en los ejemplos y mostrados en el esquema 1 siguiente.

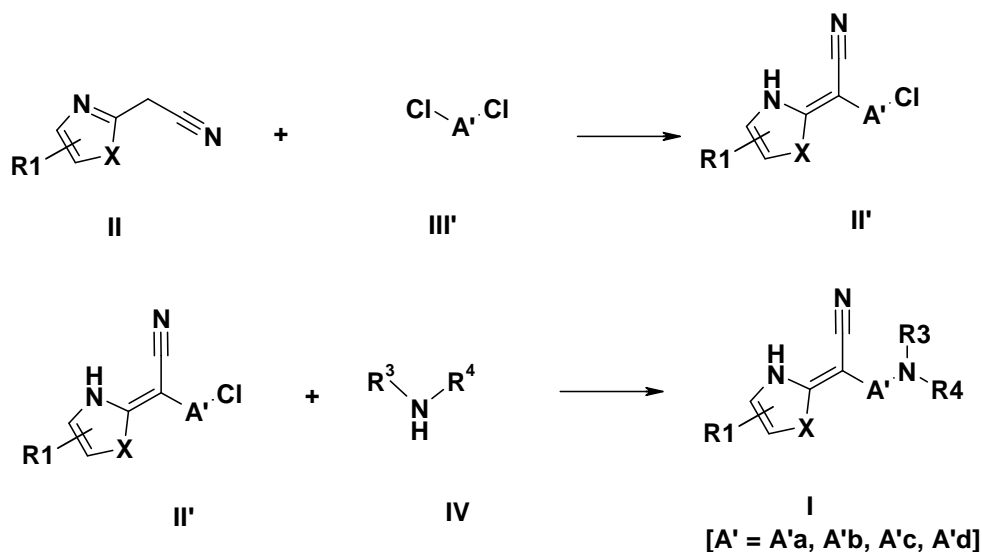
Esquema 1



20 Los derivados clorados III se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia. Los derivados clorados III preferidos se definen como se muestra en el esquema 2 siguiente.

25 Los cianuros de azol-metilideno de fórmula general I se preparan de acuerdo con el procedimiento general expuesto anteriormente y partiendo también de los derivados de azol-acetonitrilo II, en los que X y R¹ son como se han definido anteriormente y R⁰ es hidrógeno, los cuales se hicieron reaccionar con los derivados bis-clorados III', en los que A' es como se ha definido anteriormente, para dar el producto intermedio de síntesis II'. En una etapa posterior, el producto intermedio II' se trató con las aminas IV, en las que los sustituyentes R³, R⁴ son como se han definido anteriormente, para dar los derivados de cianuro de azol-metilideno I, usando protocolos conocidos de química en solución como los descritos en los ejemplos y mostrados en el esquema 2 siguiente

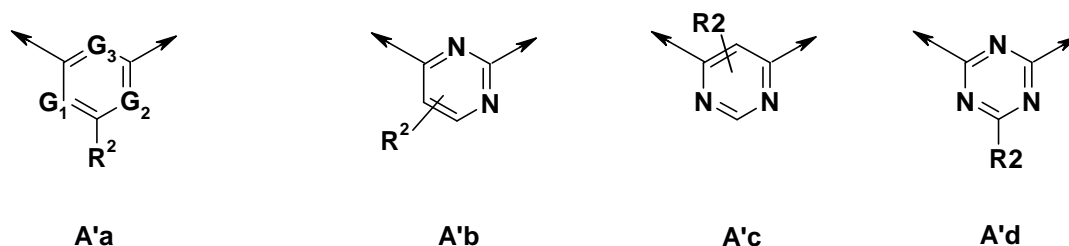
Esquema 2



y en los que A' es un núcleo pirimidinilo o triazinilo A'a, A'b, A'c, A'd, como se muestra en el esquema 3 siguiente, R² es como se ha definido anteriormente y G¹, G² y G³ se seleccionan independientemente entre N y CH.

Esquema 3

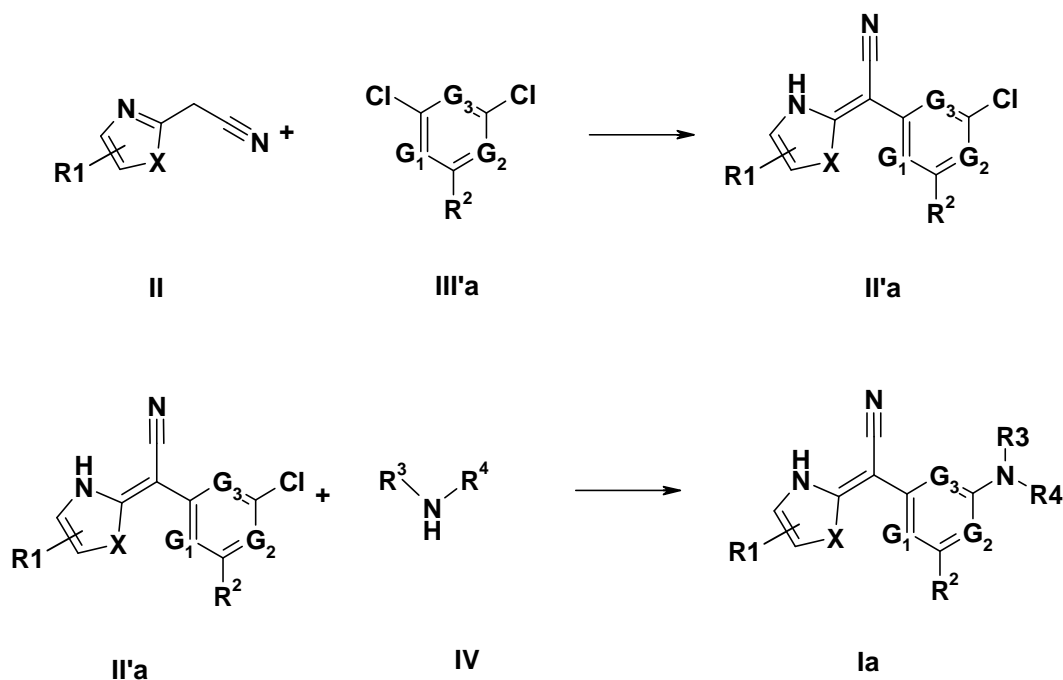
5



Los derivados de cianuro de azol-metilideno según la fórmula general Ia, en la que los sustituyentes X y R¹ son como se han definido anteriormente y R⁰ es hidrógeno, se obtuvieron en dos etapas seguidas, como se muestra en el esquema 4. En una primera etapa se aislaron los derivados de cianuro de cloroazol-metilideno II'a tras la condensación del compuesto azolacetonitrilo II con un derivado bis-clorado III'a, en el que el núcleo heteroaromático es A'a y R² es como se ha definido anteriormente y G¹, G² y G³ se seleccionan independientemente entre N y CH. Esta primera etapa de reacción se realizó usando, por ejemplo, hidruro de litio o hidruro sódico o reactivos similares en un disolvente apropiado, tal como THF o DMF, y en una atmósfera inerte anhidra. Esta reacción se puede realizar a diferentes temperaturas (intervalo de aproximadamente -78°C a 160°C, *Pol. J. Chem.* de Chabaka L.M. y col., pág. 1317-1326 (1994)) o tiempos de reacción, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos II y III'a, mediante un método térmico tradicional o usando la tecnología de microondas en condiciones normales conocidas por el experto en la materia, como las que se describen a continuación en los ejemplos. En una etapa siguiente, los derivados de cianuro de cloroazol-metilideno II'a se trataron con diferentes aminas IV para dar el cianuro de azol-metilideno esperado Ia. La sustitución nucleófila del átomo de cloro del resto heterocíclico por la amina IV se efectúa por tratamiento con varios equivalentes de las aminas IV en presencia o ausencia de yoduro sódico como catalizador y una base, tal como trietilamina o diisopropil-etilamina o reactivos similares. Esta reacción se puede realizar a diferentes temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos IV y II'a, mediante un método térmico tradicional o usando la tecnología de microondas en condiciones normales conocidas para el experto en la materia, como las que se describen a continuación en los ejemplos.

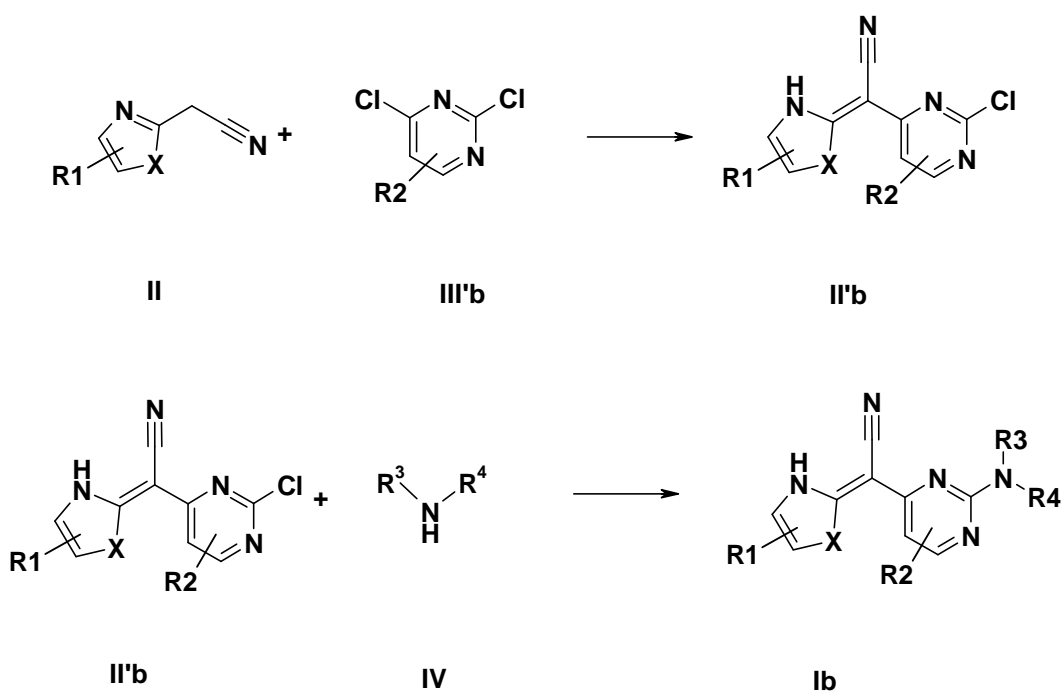
Esquema 4

25



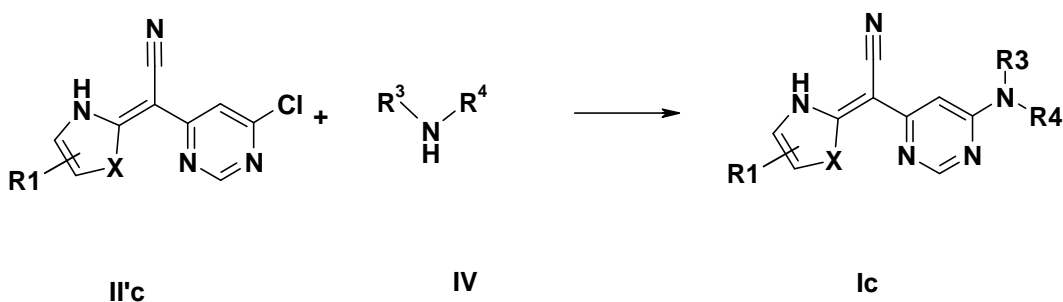
Los derivados de cianuro de azol-metilideno según la fórmula general Ib, en la que los sustituyentes X y R¹ son como se han definido anteriormente y R⁰ es hidrógeno, se obtuvieron en dos etapas sucesivas, como se muestra en el esquema 5. En una primera etapa, los derivados de cianuro de cloroazol-metilideno II'b se aislaron tras la condensación del compuesto azolacetonitrilo II con el derivado bis-clorado III'b, en el que el núcleo heteroaromático es A'b y R² es como se ha definido anteriormente. Esta primera etapa de reacción se realizó usando, por ejemplo, hidruro de litio o hidruro sódico o reactivos similares en un disolvente apropiado, tal como THF o DMF. Esta reacción se puede realizar a diferentes temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos II y III'b, mediante un método térmico tradicional o usando la tecnología de microondas en condiciones normales conocidas por el experto en la materia, como las que se describen a continuación en los ejemplos. En una etapa siguiente, los derivados de cianuro de cloroazol-metilideno II'b se trataron con diferentes aminas IV para dar los derivados de cianuro de azol-metilideno Ib. La sustitución nucleófila del átomo de cloro del resto pirimidinilo por la amina IV se efectúa por tratamiento con varios equivalentes de las aminas IV en presencia o ausencia de yoduro sódico como catalizador y una base, tal como trietilamina o diisopropiltilamina o reactivos similares. Esta reacción se puede realizar a diferentes temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos IV y II'b, mediante un método térmico tradicional o usando la tecnología de microondas en condiciones normales conocidas por el experto en la materia, como las que se describen a continuación en los ejemplos.

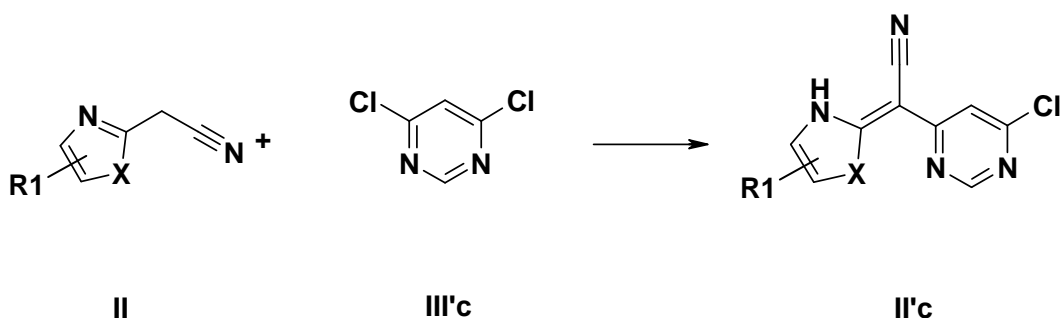
Esquema 5



Los derivados de cianuro de azol-metilideno según la fórmula general Ic, en la que los sustituyentes X y R¹ son como se han definido anteriormente y R⁰ es hidrógeno, se obtuvieron en dos pasos sucesivos, como se muestra en el esquema 6. En un primer paso, los derivados de cianuro de azol-metilideno II'c se aislaron tras la condensación del compuesto azol-acetonitrilo II con el derivado bis-clorado III'c, en el que el núcleo heteroaromático es A'c y R² es como se ha definido anteriormente. Esta primera etapa de reacción se realizó usando, por ejemplo, hidruro de litio o hidruro sódico o reactivos similares en un disolvente apropiado, tal como THF o DMF. Esta reacción se puede realizar a diferentes temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos II y III'c, mediante un método térmico tradicional o usando la tecnología de microondas en condiciones normales conocidas por el experto en la materia, como las que se describen a continuación en los ejemplos. En una etapa siguiente, los derivados de cianuro de cloroazol-metilideno II'c se trataron con diferentes aminas IV para dar los derivados acetoniitrilo cianuro de azol-metilideno esperados Ic. La sustitución nucleófila del átomo de cloro del resto pirimidinilo mediante la amina IV se efectúa por tratamiento con varios equivalentes de las aminas IV en presencia o ausencia de yoduro sódico como catalizador y una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina o reactivos similares. Esta reacción se puede realizar a diferentes temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos IV y II'c, mediante un método térmico tradicional o usando la tecnología de microondas en condiciones normales conocidas por el experto en la materia, como las que se describen a continuación en los ejemplos.

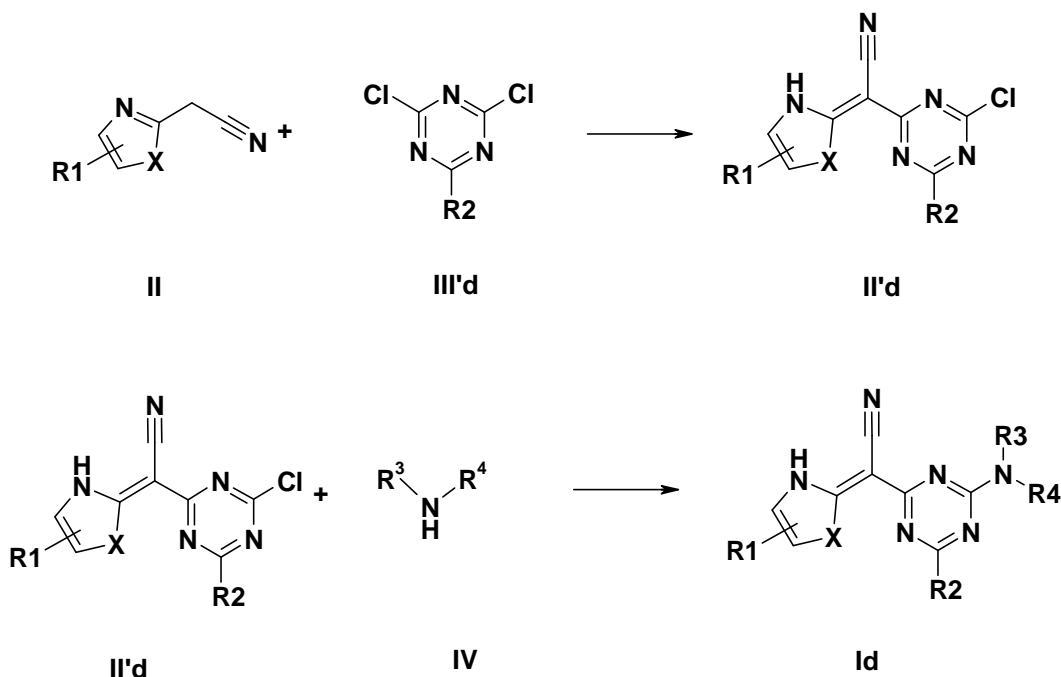
Esquema 6





5 Los derivados de cianuro de azol-metilideno según la fórmula general Id, en la que los sustituyentes X y R¹ son como se han definido anteriormente y R⁰ es hidrógeno, se obtuvieron en dos pasos sucesivos, como se muestra en el esquema 7. En una primera etapa, los derivados de cianuro de azol-metilideno II'd se aislaron tras la condensación del compuesto azol-acetonitrilo II con un derivado bis-clorado III'd, en el que el núcleo heteroaromático es A'd y R² es como se ha definido anteriormente. Esta primera etapa de reacción se realizó usando, por ejemplo, hidruro de litio o hidruro sódico o reactivos similares en un disolvente apropiado, tal como THF o DMF. Esta reacción se puede realizar a diferentes temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos II y III'd, mediante un método térmico tradicional o usando la tecnología de microondas en condiciones normales conocidas por el experto en la materia, como las que se describen a continuación en los ejemplos. En una etapa siguiente, los derivados de cianuro de cloroazol-metilideno II'd se trataron con diferentes aminas IV para dar los derivados de cianuro de azol-metilideno Id esperados. La sustitución nucleófila del átomo de cloro del resto triazinilo por la amina IV se efectúa por tratamiento con varios equivalentes de las aminas IV en presencia o ausencia de yoduro sódico como catalizador y una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina o reactivos similares. Esta reacción se puede realizar a diferentes temperaturas, dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos IV y II'd, mediante un método térmico tradicional o usando la tecnología de microondas en condiciones normales conocidas por el experto en la materia, como las que se describen a continuación en los ejemplos.

Esquema 7

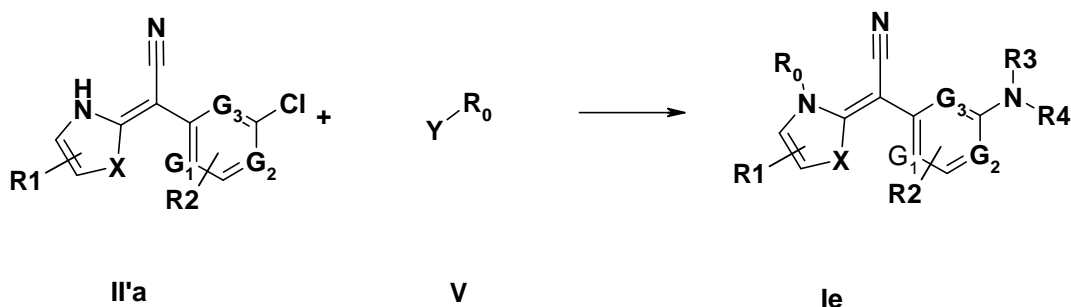


20 Los derivados de cianuro de azol-metilideno según la fórmula general Ie, en la que los sustituyentes X, R⁰ y R¹ son como se han definido anteriormente, se obtuvieron en una sola etapa, como se muestra en el esquema 8, por tratamiento de los derivados de cianuro de azol-metilideno II'a con electrófilos Y-R⁰, tales como haluros de alquilo, de bencilo o cloruros de acilo, a una temperatura comprendida en el intervalo de 25°C a 80°C en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruro sódico y similares, en un disolvente, tal como
 25 DMSO, DMF, acetona y similares, y en una atmósfera inerte anhidra.

Los electrófilos $Y-R^0$ son comerciales o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia. Los electrófilos preferidos como productos de partida incluyen yoduro de metilo y cloruro de acetilo.

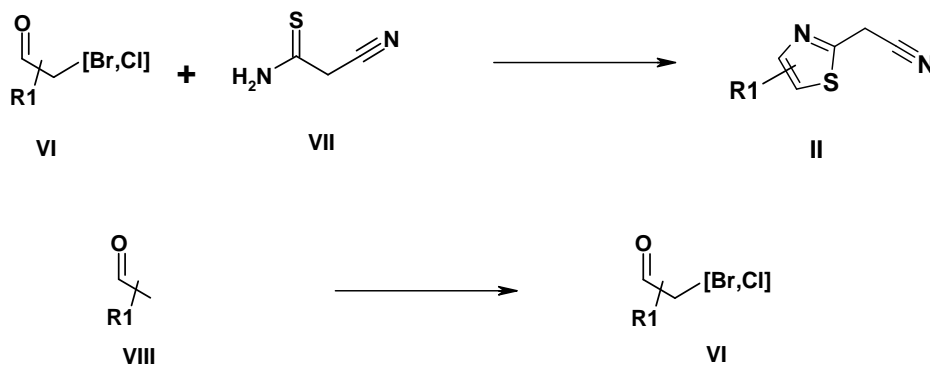
Esquema 8

5



Los componentes azol-acetonitrilo II se obtienen de fuentes comerciales o se preparan en una sola etapa mediante procedimientos convencionales a partir de la condensación de las correspondientes α -bromo- o clorocetonas VI y los derivados de tioamida VII, como se expone en el esquema 9 (*J. Chem. Research* (S) de Abdelhamid, A.O. y col., 144-145 (1995); documento EP0169502 A2, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* de Brown M.D. y col. **52(5)** pág. 1623-1626 (1985); *J. Chem. Research* de Dawood K.M. y col. (S), 206-201 (2000)). Las α -bromocetonas VI se obtienen de fuentes comerciales o se preparan en una sola etapa mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia por bromación de los derivados de acetona VIII correspondientes (ref.: Gaudry M. y Marquet A., *Tetrahedron*, 1970, 26, 5611-5615)

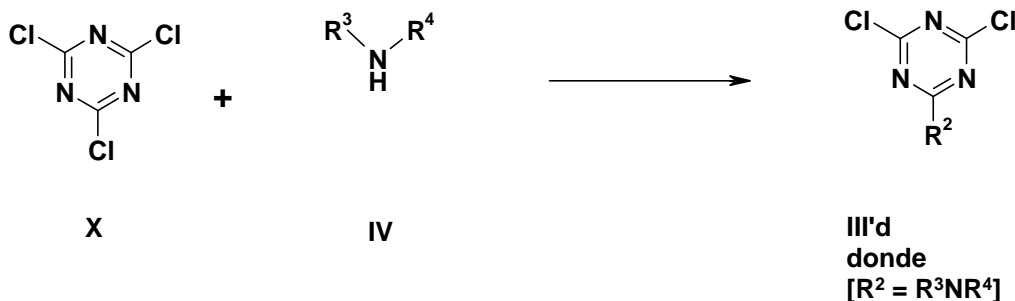
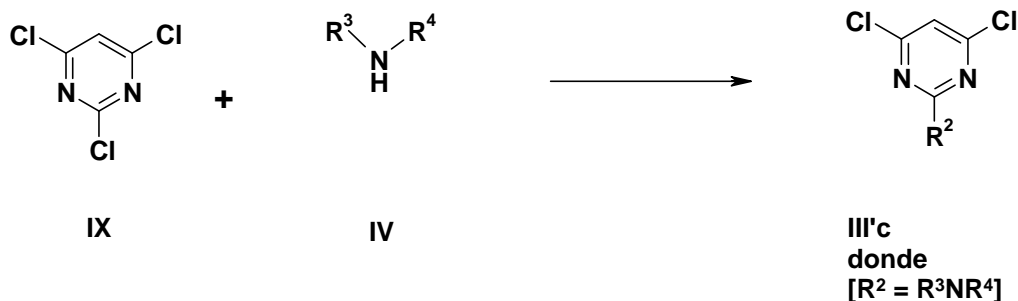
15 Esquema 9



Los heterociclos diclorados III'a y los componentes dicloropirimidilo III'b se obtienen de fuentes comerciales. Los derivados cloropirimidinilo III'c se obtienen de fuentes comerciales o se preparan a partir de los derivados dicloropirimidinilo IX por tratamiento de los últimos con aminas primarias o secundarias IV, usando condiciones normales conocidas por el experto en la materia, para proporcionar productos de fórmula III'c, como se muestra en el esquema 11. Los derivados diclorotriazinilo III'd se obtienen de fuentes comerciales o se preparan a partir del cloruro cianúrico X por tratamiento del último con aminas primarias o secundarias IV, usando condiciones normales conocidas por el experto en la materia, para proporcionar productos de fórmula III'd, como se muestra en el esquema 11.

25

Esquema 11



5 Si los métodos de síntesis generales previamente expuestos no son aplicables a la obtención de compuestos de fórmula I, se pueden usar métodos de preparación adecuados conocidos por el experto en la materia.

10 Cuando se usan como agentes farmacéuticos, los derivados azólicos de la presente invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, también se encuentran dentro del alcance de la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un experto en la materia es consciente de la gran variedad de compuestos vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica. La presente invención proporciona asimismo compuestos para el uso como medicamento. En particular, la invención proporciona los compuestos de fórmula I para el uso como inhibidores de proteína cinasa, especialmente como inhibidores de la cinasa c-Jun N-terminal y especialmente como inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3, para el tratamiento de los trastornos y/o enfermedades anteriormente mencionados en mamíferos, especialmente en seres humanos, bien solos o bien en combinación con otros medicamentos.

20 A partir de los compuestos de la invención, y junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente usado convencionalmente, se pueden elaborar composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y en esa forma se pueden usar como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas de los mismos, todos ellos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluido el subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender los ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz y adecuada del ingrediente activo acorde con el rango de dosificación diario previsto a emplear.

25 Cuando se usan como agentes farmacéuticos, los derivados azólicos de esta invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar de manera conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad realmente administrada del compuesto la determinará típicamente un médico a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Las composiciones farmacéuticas de estas invenciones se pueden administrar mediante una diversidad de rutas, que incluyen la oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal, intraperitoneal e intranasal. Dependiendo de la ruta de administración prevista, los compuestos se formulan preferentemente en forma de composiciones inyectables, tópicos u orales. Las composiciones para la administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel o de polvos a granel. Sin embargo, las composiciones se presentan más comúnmente en formas de dosificación unitarias para facilitar la dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas, adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas medidas y rellenas previamente con las composiciones líquidas, o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones el compuesto azólico es habitualmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o, preferentemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso), siendo el resto diferentes vehículos o portadores y medios de procesamiento útiles para elaborar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, aromatizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa; un agente de desintegración tal como ácido alginico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Las composiciones inyectables están basadas típicamente en una solución salina o solución salina tamponada con fosfato estéril inyectable u otros vehículos inyectables conocidos en la materia. Como se ha mencionado anteriormente, los derivados benzazólicos de fórmula I en tales composiciones constituyen típicamente el componente minoritario, encontrándose con frecuencia en el intervalo de 0,05 a 10% en peso y siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

Los componentes previamente descritos para las composiciones inyectables o administradas por vía oral son meramente representativos. En la parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª edición, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora en el presente documento como referencia, se exponen materiales adicionales así como técnicas de procesamiento y similares.

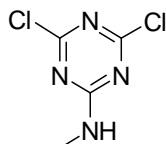
Los compuestos de esta invención también se pueden administrar en formas de liberación mantenida o mediante sistemas de administración de fármacos de liberación mantenida. En los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences* también se puede encontrar una descripción de los materiales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

A continuación se ilustra la presente invención por medio de algunos ejemplos que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

En los ejemplos adjuntos se usan a continuación las siguientes abreviaturas: min (minuto), h (hora), g (gramo), mmol (milimol), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalentes), ml (mililitro), μ l (microlitros), ml (mililitros), l (litros), acetona-d₆ (acetona deuterada), ACN (acetonitrilo), Boc (butoxicarbonilo), Br₂ (bromo), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CHCl₃ (cloroformo), CsCO₃ (carbonato de cesio), cHex (ciclohexanos), CCl₄ (tetracloruro de carbono), DCM (diclorometano), DIPEA (diisopropiletamina), DMA (dimetilacetamida), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), Et₃N (trietilamina), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), Et₂O (éter dietílico), HBr (ácido bromhídrico), HCl (ácido clorhídrico), iPrOH (isopropanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), LAH (hidruro de litio y aluminio), LiH (hidruro de litio), MeOH (metanol), MeOD (metanol deuterado), NaI (yoduro sódico), NaH (hidruro sódico), NaHCO₃ (bicarbonato sódico), NaOD (hidruro sódico deuterado), NaOH (hidróxido de sodio), Na₂SO₄ (sulfato sódico), NH₄Cl (cloruro de amonio), NBS (N-bromosuccinimida), NMM (N-metilmorfolina), éter pet (éter de petróleo), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TMA (trimetilaluminio), MgSO₄ (sulfato de magnesio), t.a. (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención).

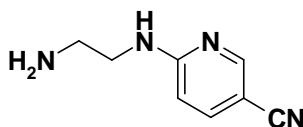
Los datos de HPLC, RMN y EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron de la siguiente manera: HPLC: columna Waters Symmetry C8 50 x 4,6 mm, condiciones: MeCN/H₂O, de 5 a 100% (8 min), máximo de absorción 230-400 nm; espectros de masas: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectros de EM/CL: Waters ZMD (ES); RMN-¹H: Bruker DPX-300MHz.

Las purificaciones se realizaron de la siguiente manera: Sistema de HPLC preparativa Waters Prep LC 4000 equipado con columnas Prep Nova-Pak[®]HR C186 μ m 60Å, 40x30 mm (hasta 100 mg) o 40x300 mm (hasta 1 g). Todas las purificaciones se realizaron con un gradiente de MeCN/H₂O 0,09% de TFA.

EjemplosProcedimiento AProducto intermedio 1: 4,6-dicloro-N-metil-1,3,5-triazin-2-amina

5

Se disolvió cloruro cianúrico (10 g, 54,3 mmol, 1 eq.) en THF (200 ml) y se enfrió a -70°C . Se añadieron DIPEA (36,3 ml, 1,42 mmol, 2 eq.) e hidrocloreuro de metilamina (3,7 g, 1 eq.) a la mezcla de reacción, la cual se agitó durante 2 h a -70°C y 1 h a t.a. El THF se eliminó a presión reducida y el material restante se suspendió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con MgSO_4 y el DCM se eliminó para dar un polvo incoloro (9,5 g, 97%).

10 EM(ESI^+): 181,2; EM(ESI^-): 179,2.Producto intermedio 4: 6-[(2-Aminoetil)amino]nicotinonitrilo15

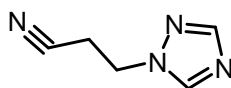
A 100 ml de etilendiamina a 50°C bajo nitrógeno se añadió 2-cloro-5-cianopiridina (10 g, 0,0722 mol) en pequeñas porciones en un plazo de 3 h. La mezcla de reacción se agitó durante otras 5 h a 50°C . La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad casi total y el residuo bruto obtenido se purificó por cromatografía usando cloroformo/metanol (9/1) como eluyente para proporcionar 9 g del compuesto del título en forma de sólido (77%).

20

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 6,54 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,68 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 1,78-1,40 (s a, 2H).

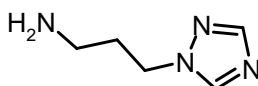
M $^+$ (EM): 161,4.Producto intermedio 5: 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-amina

Etapa -1: 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanonitrilo

25

Una mezcla de 1,2,4-triazol (25 g, 0,362mol) y acrilonitrilo (100 ml, 4 p/v) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el exceso de acrilonitrilo, proporcionando 41 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro (93%). Se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa -2: 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-amina



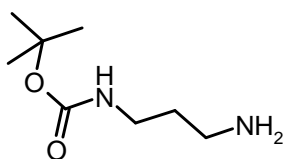
30

5 A una mezcla de 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-propanonitrilo (25g, 0,204mol) y níquel Raney (5g, 0,2 p/p, húmedo) en metanol (300 ml) se añadió una solución acuosa de NH₄OH al 25% (75 ml). La mezcla de reacción anterior se hidrógeno a presión (75 psi de hidrógeno) durante un periodo de 6 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en DCM (150 ml), después se trituró 4 veces y la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar 22 g del compuesto del título en forma de líquido (85%). El compuesto anterior se convirtió en su hidrocloreuro usando gas HCl en una mezcla de éter/metanol (9,5/0,5) para proporcionar 20g del producto en forma de su dihidrocloreuro.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,83 (s, 2H intercambiable), 4,33 (t, *J* = 6,8Hz, 2H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H).

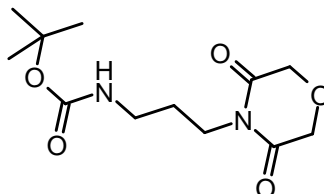
10 Producto intermedio 6: 4-(3-Aminopropil)morfolino-3,5-diona.HCl

Etapa 1: Carbamato de *tert*-butil-3-aminopropilo



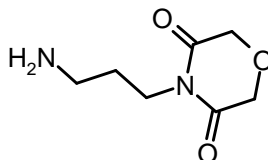
15 A una solución agitada de 1,3-diaminopropano (100 g, 1,34 mol) en THF seco (1 l) a 0°C se añadió anhídrido de Boc (98 g, 0,45 mol) y la solución resultante se agitó a t.a. durante 24 h bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo bruto obtenido se disolvió en EtOAc (2 l). La fase orgánica se lavó con salmuera (3x250 ml), se secó con MgSO₄ y se concentró hasta sequedad casi total. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna mediante gel de sílice (cloroformo/metanol y metanol) para dar 65 g de carbamato de *tert*-butil-3-aminopropilo (82%).

Etapa 2: Carbamato de *tert*-butil-3-(3,5-dioxomorfolin-4-il)propilo



20 Una mezcla de anhídrido diglicólico (22g, 0,188mol), carbamato de *tert*-butil-3-aminopropilo (65g, 0,377mol) y NMM (21 ml, 0,188mol) en DMA (300 ml) se calentó a 120°C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc (1,5 l). La solución se lavó con salmuera (5x150 ml), se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna mediante gel de sílice (15% de acetato de etilo en cloroformo) proporcionando 15 g del compuesto del título (30%).

25 Etapa 3: Sal hidrocloreuro de 4-(3-aminopropil)morfolino-3,5-diona.

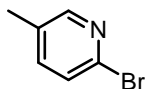


30 A una solución de carbamato de *tert*-butil-3-(3,5-dioxomorfolin-4-il)propilo (15 g) en éter seco (150 ml) se añadió una solución saturada de HCl seco (gas) en éter dietílico (300 ml) a 0°C y la solución se calentó después lentamente a t.a. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con éter frío y se secó al vacío para dar 11 g del compuesto del título (94%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,08 (s a, 3H intercambiable), 4,42 (s, 4H), 3,70 (t, *J* = 7,1Hz, 2H), 2,79-2,72 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H).

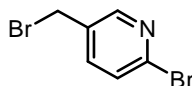
Procedimiento BProducto intermedio 7: 2-[6-morfolin-4-il-piridin-3-il]etanamina

Etapa 1: 2-Bromopicolina

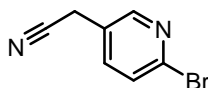


- 5 A una solución agitada de 2-amino-5-picolina (120g, 1,10mol) en 1,5 l de HBr al 48% se añadieron 160 ml de Br₂ (498g, 3,1mol) a -20°C en un plazo de 1 h y después se dejó agitando durante 2 h a la misma temperatura. A esta mezcla se añadió lentamente una solución de NaNO₂ (204g, 2,95mol, en 300 ml de agua) y la solución resultante se dejó agitando durante 1 h más a -20°C. La mezcla de reacción se inactivó a -20°C mediante la adición de NaOH acuoso (1,2 kg de NaOH en 2 l de agua) y después se extrajo con éter dietílico (3x1 l). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un residuo bruto. Tras la purificación por destilación (temp. del baño 130°C, temp. del vacío 85-90°C, vacío = 0,01 mm), se obtuvieron 172g de 2-bromopicolina en forma de un sólido blanquecino de bajo punto de fusión (90%). [CCF, R_f=0,8, éter dietílico]
- 10

Etapa 2: 2-Bromo-5-bromometilpiridina

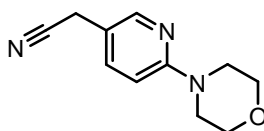


- 15 A una suspensión de 2-bromo-5-metilpiridina (170g, 0,95mol) en CCl₄ (2 l) se añadieron NBS (193g, 1,08mol) y peróxido de benzoílo (15 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y el sólido formado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró proporcionando 275g de 2-bromo-5-bromometilpiridina bruta, la cual se usó sin otra purificación en la etapa siguiente (mezcla de mono-bromo y di-bromo). [CCF, R_f=0,7, éter pet./acetato de etilo 9:1].
- 20 Etapa 3: (6-Bromopiridin-3-il)acetonitrilo



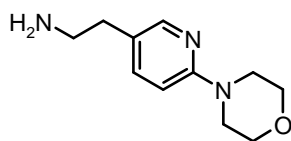
- 25 A una solución agitada de NaCN (117g, 2,38mol) en dioxano (1 l) y agua (1 l) se añadió la 2-bromo-5-bromometilpiridina bruta anterior (275g) y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (15 l) y se extrajo con EtOAc (3x1 l). La fase orgánica se lavó con agua (3x1 l), salmuera (2x1 l), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto del título. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna mediante gel de sílice (éter pet./acetato de etilo, 7:3) para dar 95g de (6-bromopiridin-3-il)acetonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (49%). [CCF, R_f=0,5, éter pet./acetato de etilo 7:3].

Etapa 4: (6-Morfolino-piridin-3-il)acetonitrilo



- 30 Una mezcla de (6-bromopiridin-3-il)acetonitrilo (30g, 0,15mol) y morfolina (100 ml) se calentó a 120°C durante 4 h. Una vez completada la reacción, la morfolina se recogió por destilación a presión reducida para dar el producto bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna (éter pet./acetato de etilo, 7:3) para dar 18 g de (6-morfolino-piridin-3-il)acetonitrilo en forma de un sólido amarillo (58%). [CCF, R_f=0,6, éter pet./EtOAc 6:4].

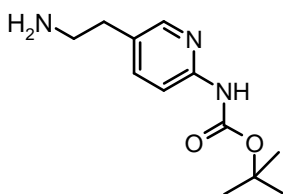
Etapa 5: 2-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il)-etanamina



- 5 A una solución de (6-morfolino-piridin-3-il)acetonitrilo (16g, 0,078mol) en MeOH (200 ml) y una solución de NH₄OH al 25% (150 ml) se añadió Ni Raney (20 g, húmedo) en MeOH (100 ml) y la mezcla se hidrogenó a 5 kg de presión durante 18 h a t.a. usando un agitador Parr Shaker. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol (2x200 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para dar un residuo bruto. Se purificó por cromatografía en columna mediante gel de sílice (CHCl₃/MeOH, 4:1) para dar 9 g de 2-(6-morfolino-4-il-piridin-3-il)-etanamina en forma de un sólido de bajo punto de fusión (54%). [CCF, R_f=0,15, CHCl₃/MeOH 4:1].

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,02-7,95 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 4H), 3,40-3,33 (m, 4H), 2,85-2,63 (m, 4 H [2+2]), 2,60-2,45 (m, 2H); EM (EN+) 208,4.

- 10 Producto intermedio 9: ((terc-butoxi)-N)-5-aminoetil(2-piridil)carboxamida



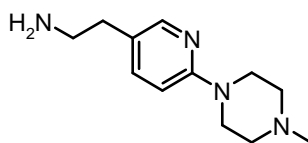
Etapas 1: (terc-butoxi)-N-(5-metil-(2-piridil))carboxamida

- 15 A una solución de 2-amino-5-picolina (27g, 250 mmol) en DCM (250 ml) se añadieron DMAP (4,6 g, 37,5 mmol) y anhídrido de Boc (65,5 g, 300 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 16 h a t.a. y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó en ACN para dar 24 g de (terc-butoxi)-N-(5-metil-(2-piridil))carboxamida (44%).

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento B (etapas de la 2 a la 4; etapa 2: 73%, etapa 3: 93%, etapa 4: 77%) se obtuvo el compuesto del título a partir de los productos de partida correspondientes en forma de un sólido blanco.

- 20 RMN-¹H (CDCl₃) δ 9,45 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,14 (s a, 2H); EM (EN+) 237,9.

Producto intermedio 10: 2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]etanamina

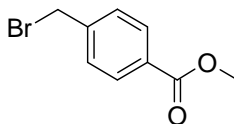


- 25 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento B se obtuvo el compuesto del título a partir de los productos de partida correspondientes en forma de un líquido espeso (R: Etapas 1/2/3/4: 51%, etapa 5: 69%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,98-7,92 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 4H), 2,85-2,63 (m, 2H), 2,60-2,48 (m, 2H); 2,41-2,32 (m, 4H), 2,19 (s, 3H); EM (EN+) 221,4.

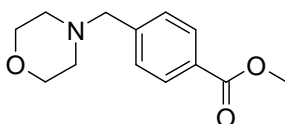
Producto intermedio 11: Alcohol 4-morfolinometilbencílico

Etapa 1: Síntesis de 4-bromometilbenzoato de metilo.



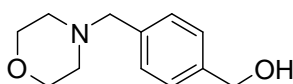
5 A una suspensión de 150 g de p-tolueno de metilo y 195,5 g de NBS en CCl₄ (1,67 l) a 50°C bajo N₂ se añadió en porciones peróxido de benzoilo sólido (5,0 g) en un plazo de 30 min. No se observó ninguna reacción exotérmica. Tras calentarla durante 2 horas a 50°C, la solución amarilla se calentó a 65°C durante 1 d. Tras enfriarla a t.a., el precipitado formado se recogió por filtración y se lavó con 150 ml de CCl₄, y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite amarillo que solidificó en reposo. El compuesto del título, que contenía una pequeña fracción de producto de partida, se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 Etapa 2: Síntesis de 4-morfolinometilbenzoato de metilo.

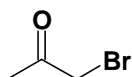


15 A una solución de 66,6 g de morfolina y 269 ml de trietilamina en 1,5 l de EtOH abs. a 0°C bajo N₂ se añadió gota a gota, en un plazo de 30 min, una solución de 4-bromometilbenzoato de metilo en 450 ml de EtOH abs. La solución resultante se agitó a 0°C durante 2 h, después se calentó lentamente a t.a. en un plazo de 4 h y se agitó durante la noche a t.a. La HPLC no mostró 4-bromometilbenzoato de metilo sin reaccionar pero sí p-tolueno de metilo residual de la reacción previa. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en 2 l de HCl 1,5 N. La fase ácida se lavó con 3x350 ml de éter dietílico y después con 1x350 ml de EtOAc y se neutralizó a pH 7 con NaOH y después a pH 7,5 con NaHCO₃ al 10% en agua. El producto se extrajo con 3x700 ml de EtOAc. La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando un aceite naranja. El exceso de EtOAc se eliminó por destilación con tolueno. El compuesto del título se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Síntesis de alcohol 4-morfolinometilbencílico.

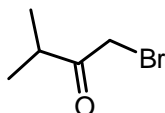


25 A una suspensión de 33,9 g de LAH en 1,6 l de THF seco a 0°C y bajo N₂ se añadió gota a gota una solución de 4-metilmorfolinobenzoato de metilo en 233 ml de THF seco en un plazo de 30 min. La temperatura permaneció por debajo de 15°C durante la adición. La reacción se dejó agitando a t.a. durante la noche. Después se enfrió a 0°C y se inactivó con 220 ml de NaOH acuoso al 10%. El NaOH se añadió gota a gota (en un plazo de 30 min) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. El precipitado formado se recogió por filtración y se lavó con 200 ml de THF. El filtrado se concentró proporcionando un sólido blanco que se suspendió en EtOAc (1 l) y se calentó a 65°C durante 45 min, después de lo cual se enfrió a t.a. La solución de EtOAc se lavó con salmuera (250 ml). A continuación se eliminaron 700 ml del disolvente para dar una suspensión del producto y se añadieron 300 ml de hexano. La solución se enfrió a 4°C y se mantuvo durante 12 h. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con una mezcla 1:1 fría de EtOAc/hexano (200 ml), después de lo cual se secaron a 40°C al vacío durante la noche proporcionando 107,5 g del compuesto del título en forma de cristales blancos (rendimiento del 52% a partir de p-tolueno de metilo).

Producto intermedio 12: 1-Bromoacetona

En un matraz de 100 ml se añadió 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (7,3 mmol, 1,02 ml) a una solución de HCl (1 M; 5,2 ml) en EtOH (47 ml). La solución se dejó agitando a t.a. durante 3 días. El pH se ajustó a 7 con Et₃N y la solución se usó como tal en la etapa siguiente.

Producto intermedio 13: 1-Bromo-3-metil-2-butanona



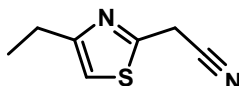
5

A una solución de 3-metil-2-butanona (43g, 0,5mol) en metanol seco (300 ml) a 0°C se añadió lentamente Br₂ (80 g, 0,5 mol) a la misma temperatura y después se dejó agitando a 10°C durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió incolora, después se inactivó con agua (150 ml) y se dejó agitando a t.a. durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con agua (450 ml) y se extrajo con éter dietílico (2x500 ml). La fase etérea se lavó con agua, una solución acuosa de K₂CO₃ al 10%, agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a t.a. para dar 67 g de 1-bromo-3-metil-2-butanona en forma de un líquido (75%).

10

Procedimiento C

Producto intermedio 14: (4-etil-1,3-tiazol-2-il)acetonitrilo



A una solución de 1-bromo-2-butanona (10,3g, 57,98 mmol) en EtOH (200 ml) se añadieron 2-cianotioacetamida (5,8 g, 57,98 mmol) y trietilamina (1,59 ml, 11,6 mmol) y la solución se agitó a reflujo durante 1 h. El disolvente se eliminó tras el enfriamiento a t.a. El sólido naranja obtenido se lavó con AcOEt y después con ciclohexano y se recristalizó en EtOH para proporcionar 7,2 g del compuesto del título en forma de agujas naranjas (R = 81%).

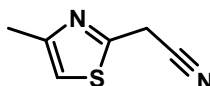
15

RMN-¹H (CD₃OD) δ 7,56 (t, J = 0,75Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,89 (dc, J = 0,75Hz, J = 7,54Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,54Hz, 3H).

20

HPLC (máximo de absorción) 98%; Rt: 1,66 min

Producto intermedio 15: (4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetonitrilo



Si siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento C se obtuvo el compuesto del título a partir de 1-bromoacetona (producto intermedio 12) y 2-cianotioacetamida en presencia de trietilamina durante 12 h a 90°C en EtOH (76,4%).

25

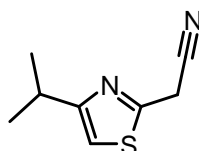
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,32 (d, J = 1,13 Hz, 1H), 4,5 (s, 2H), 2,39 (d, J = 1,13 Hz, 3H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆) δ 158,10 (C), 152,63 (C), 117,45 (C), 115,98 (CH), 21,71 (CH₂), 16,96 (CH₃)

HPLC (máximo de absorción) 90%; Rt: 1,23 min.

Producto intermedio 16: (4-Isopropil-1,3-tiazol-2-il)acetonitrilo

30



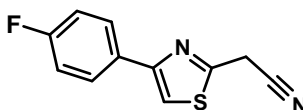
Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento C se obtuvo el compuesto del título a partir de 1-bromo-3-metil-2-butanona (producto intermedio 13) y 2-cianotioacetamida en presencia de trietilamina durante 4 h a 90°C en EtOH.

- 5 El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida mediante gel de sílice (5% de acetato de etilo en éter pet.) (33% en forma de un líquido pardo).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,27 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,04-2,99 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8Hz, 6H).

M⁻(EN): 165,4; M⁺(EN): 167,4.

Producto intermedio 23: [4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetonitrilo

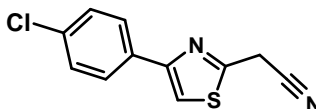


- 10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento C se obtuvo el compuesto del título a partir de 2-bromo-4'-fluoroacetofenona y 2-cianotioacetamida en presencia de trietilamina durante 1 h a reflujo en EtOH (83,2%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 4,62 (s, 2H).

M⁺(EN): 219,2; HPLC (máximo de absorción) 97,4%; Rt: 3,22 min

- 15 Producto intermedio 24: [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetonitrilo

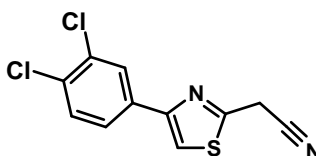


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento C se obtuvo el compuesto del título a partir de 2-bromo-4'-cloroacetofenona y 2-cianotioacetamida en presencia de trietilamina durante 1 h 30 a reflujo en EtOH (82,6%).

- 20 RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,84 (d, J = 8,67Hz, 2H), 7,48 (s, 1H); 7,42 (d, J = 8,67Hz, 2H), 4,19 (s, 2H).

M⁻(EN): 233; M⁺(EN): 235; HPLC (máximo de absorción) 99,2%; Rt: 3,80 min.

Producto intermedio 25: [4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetonitrilo

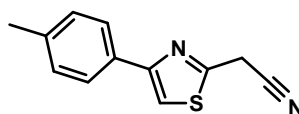


- 25 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento C se obtuvo el compuesto del título a partir de bromuro de 3,4-diclorofenacilo y 2-cianotioacetamida en presencia de trietilamina durante 1 h 30 a reflujo en EtOH (76,4%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,2 (d, J = 2,26Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,29Hz, J = 2,27Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,29Hz, 1H), 4,64 (s, 2H).

HPLC (máximo de absorción) 95,2%; Rt: 4,18 min.

- 30 Producto intermedio 26: [4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetonitrilo

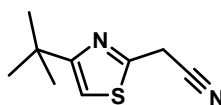


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento C se obtuvo el compuesto del título a partir de bromuro de 4-metilfenacilo y 2-cianotioacetamida en presencia de trietilamina durante 1 h 30 a reflujo en EtOH (83%).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,91Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,91Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

M⁻(EN): 213,2; M⁺(EN): 215,3; HPLC (máximo de absorción) 100%; Rt: 3,59 min.

Producto intermedio 27: (4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)acetonitrilo

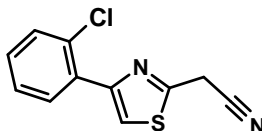


10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento C se obtuvo el compuesto del título a partir de 1-bromopinacolona y 2-cianotioacetamida en presencia de trietilamina durante la noche a t.a. en EtOH (87%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,27 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 1,27 (s, 9H)

HPLC (máximo de absorción) 100%; Rt: 2,98 min.

Producto intermedio 29: [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetonitrilo

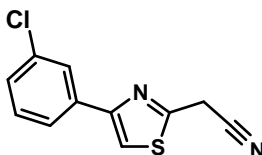


15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento C se obtuvo el compuesto del título a partir de bromuro de 2-clorofenacilo y 2-cianotioacetamida en presencia de trietilamina durante 1 h 30 a reflujo en EtOH (78,6%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 4,63 (s, 2H).

20 M⁻(EN): 233,2; M⁺(EN): 235,2; HPLC (máximo de absorción) 100%; Rt: 3,47 min.

Producto intermedio 30: [4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]acetonitrilo



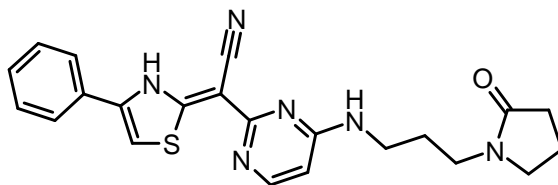
25 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento C se obtuvo el compuesto del título a partir de bromuro de 3-clorofenacilo y 2-cianotioacetamida en presencia de trietilamina durante 1 h 30 a reflujo en EtOH (82,5%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,00 (t, J = 1,5Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 7,5Hz, J = 1,5Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 4,63 (s, 2H).

M⁻(EN): 233,2; M⁺(EN): 235,2; HPLC (máximo de absorción) 99,3%; Rt: 3,77 min.

Procedimiento D

Ejemplo 14: (4-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-2-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



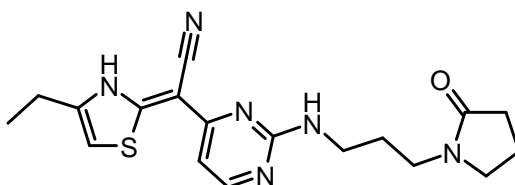
5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento D el compuesto del título se obtuvo a partir de (4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetonitrilo y 1-{3-[(2-cloropirimidin-4-il)amino]propil}pirrolidin-2-ona en presencia de hidruro sódico durante la noche a 50°C en THF en forma de un polvo amarillento (19%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 12,75 (s a, 1H), 8,15-8,00 (m, 1H), 7,81-7,65 (m, 2H), 7,40-7,33 (s, 1H), 7,23-7,08 (m, 3H), 5,73 (d, J = 7,1Hz, 1H), 3,15-3,01 (m, 6H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,72-1,48 (m, 4H).

M⁺(EN): 419,4; HPLC (máximo de absorción) 99%; Rt: 2,63 min.

10 Procedimiento E

Ejemplo 35: Sal TFA de (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo



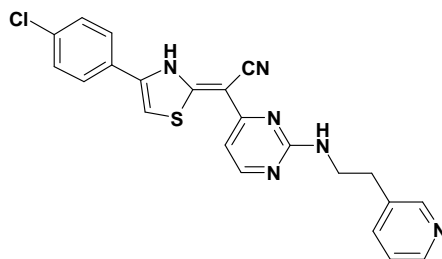
15 A una suspensión de (2-cloropirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo en EtOH en 4 tubos de microondas (250 mg en cada tubo) se añadieron N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidinona y Et₃N, y la suspensión resultante se calentó a 155°C durante 4 min. Tras enfriar a t.a., el precipitado amarillo formado se recogió por filtración, se lavó con agua (3x) y se secó al vacío a 40°C, proporcionando 1,29 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo (pureza según HPLC: 96,8%).

20 El sólido bruto se suspendió en DCM y se añadió TFA en exceso. Tras la adición de éter se formó un precipitado amarillo que se recogió por filtración, después se lavó con éter (3x) y se secó al vacío a 40°C durante la noche, proporcionando la forma salina del compuesto del título con una pureza del 97,5%. Tras la purificación por HPLC preparativa y la liofilización se obtuvieron 1,3 g del compuesto del título en forma de una sal de TFA (R = 70,2%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,06 (s a, 1H), 7,68 (d, J = 7,1Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,44 (d, J = 7,1Hz, 1H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 4H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,23-1,18 (m, 3H).

M⁺(EN): 371,2; HPLC (máximo de absorción) 99,6%; Rt: 2,22 min.

25 **Ejemplo 36:** [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-ilet)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

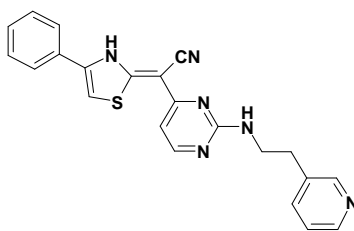


Seguendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante 4 d a 70°C en EtOH (20%).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10,77 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,71 (d a, 1H), 8,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 7,9 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,89 (t a, 2H), 3,12 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

M⁺(EN): 433,3; HPLC (máximo de absorción) 100%, Rt. 2,58 min.

Ejemplo 37: (4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

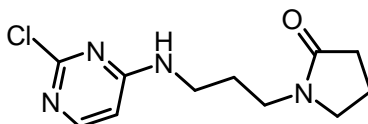


10 Seguendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH (19%).

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10,71 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 7,5 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,89 (t a, 2H), 3,12 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

M⁺(APCI): 399,0; HPLC (máximo de absorción) 99%, Rt. 2,08 min.

Producto intermedio 31: 1-(3-[(2-cloropirimidin-4-il)amino]propil)pirrolidin-2-ona

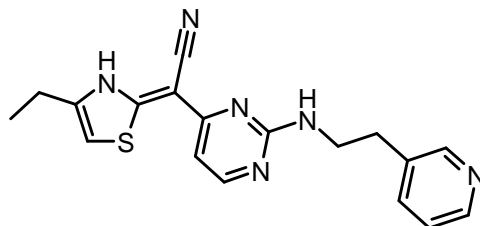


20 Seguendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de 2,4-dicloropirimidina y N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidinona en presencia de trietilamina durante 4 h a 70°C en EtOH (50,8%).

RMN-¹H (DMSO) 7,87 (m, 2H), 6,43 (d a, 1H), 3,35-3,28 (m, 4H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H)

HPLC (máximo de absorción) 100%.

25 **Ejemplo 38:** {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

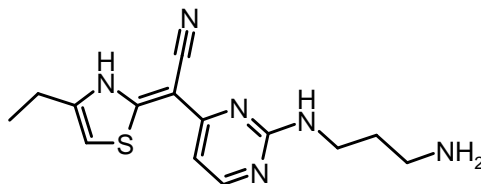


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH (74%).

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,46 (d, J = 6Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,11 (d, J = 6Hz, 1H), 3,60-3,10 (m, 2H+2H intercambiable), 2,80 (t, J = 7,1Hz, 2H), 2,56 (c, J = 7,5Hz, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,5Hz, 3H).

M⁻(EN): 301,2; M⁺(EN): 303,3; HPLC (máximo de absorción) 67,8%; Rt: 1,41 min.

Ejemplo 40: {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

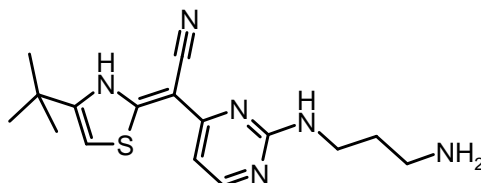


10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 1,3-diaminopropano en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH (67%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,47 (d a, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,11 (d a, 1H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,56 (c, J = 7,5Hz, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,5Hz, 3H).

HPLC (máximo de absorción) 77,2%; Rt: 1,43 min.

15 **Ejemplo 41:** {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

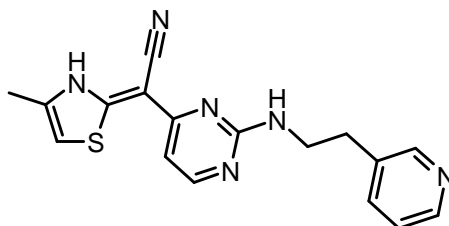


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y 1,3-diaminopropano en presencia de trietilamina durante 2 min a 155°C en EtOH (73,1%).

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,50-7,35 (m, 2H, 1 intercambiable), 6,40 (s, 1H), 6,11 (d, J = 6 Hz, 1H), 3,80-3,20 (m, 2H), 2,95-2,65 (m, 2H), 1,95-1,65 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).

M⁻(EN): 329; M⁺(EN): 331; HPLC (máximo de absorción) 78%; Rt: 1,79 min.

Ejemplo 43: (4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-ilet)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

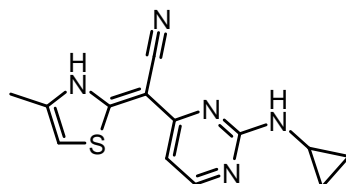


25 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante 33 min a 155°C en una mezcla de iPrOH/EtOH en forma de un polvo amarillo claro (66,1%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 8,61 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1H); 8,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,66 (m, 2H), 7,01 (s, 1H); 6,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 3,86 (s, 2H); 3,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); 2,33 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H)

M⁻(EN): 335; M⁺(EN): 337; HPLC (máximo de absorción) 80%; Rt: 1,35 min.

Ejemplo 48: [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



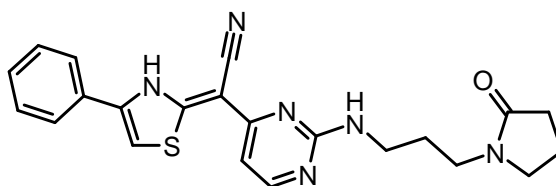
5

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina durante 10 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (73,1%).

10 RMN-¹H (Acetona-d₆) δ 14 (s a, 1H); 10,15 (s, 1H); 7,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,04 (s, 1H); 6,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 3,05 (s a, 1H); 2,47 (s, 3H); 0,99 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H); 0,77 (s, 2H).

M⁻(EN): 270; M⁺(EN): 272; HPLC (máximo de absorción) 95%; Rt: 2,00 min.

Ejemplo 52: (2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

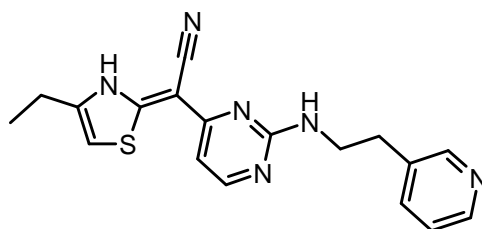


15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidiona en presencia de trietilamina durante 4,5 d a 70°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (86%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,88 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 5H), 6,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 4H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 4H).

M⁺(EN): 419,3; HPLC (máximo de absorción) 97%; Rt: 2,63 min.

20 **Ejemplo 53:** (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletil)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

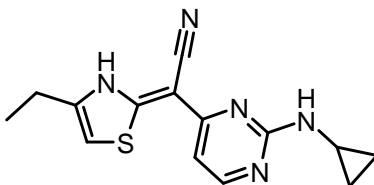


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante la noche a 70°C en EtOH en forma de un polvo beige (71%).

25 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,68 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,62 (dd, *J* = 5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 2H), 8,10 (d a, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

M⁺(EN): 351,3; HPLC (máximo de absorción) 97%; Rt: 1,58 min.

Ejemplo 63: [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il](4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

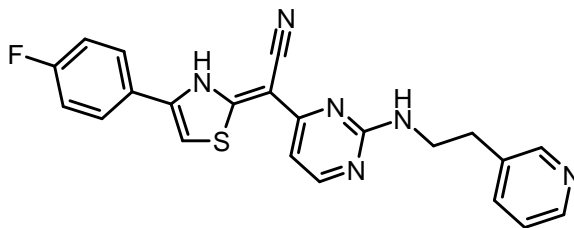


- 5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (78,6%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,63 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 6,8Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,48 (d, J = 6,8Hz, 1H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,69 (c, J = 7,6Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6Hz, 3H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,68-0,62 (m, 2H).

M⁺(EN): 286,3; HPLC (máximo de absorción) 97,5%; Rt: 1,66 min.

- 10 **Ejemplo 66:** [4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-ilet)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

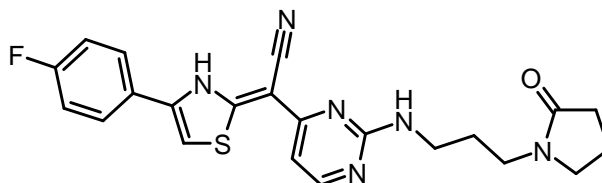


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetonitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (60,3%).

- 15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10,79 (s a, 1H), 8,79 (d, J = 1,5Hz, 1H), 8,74-8,72 (m, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (t a, 1H), 7,34 (d, J = 7,1Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,28 (d, J = 7,1Hz, 1H), 3,91-3,89 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H).

M⁺(EN): 416,8; HPLC (máximo de absorción) 99,9%; Rt: 2,16 min.

Ejemplo 67: [4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo

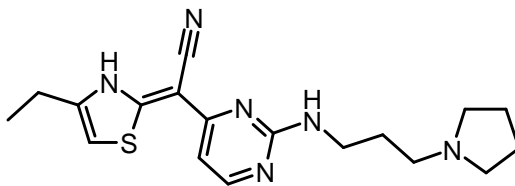


- 20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetonitrilo y N-(3'-aminopropil)-2-pirrolidinona en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (95,3%).

- 25 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10,77 (s a, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (t a, 1H), 7,35 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,28 (d, J = 7,5Hz, 1H), 3,52-3,50 (m, 2H), 3,36-3,26 (m, 4H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 4H).

M⁺(EN): 437,2; HPLC (máximo de absorción) 98,2%; Rt: 2,77 min.

Ejemplo 71: (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo



5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 1-(3-aminopropil)pirrolidina en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (46,4%).

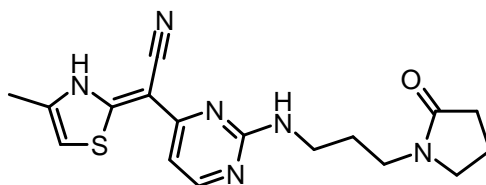
RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 9,60 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,62 (d a, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,41 (d, J = 6,7Hz, 1H), 3,64-3,45 (m, 4H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,69 (c, J = 7,5Hz, 2H), 2,06-1,74 (m, 6H), 1,21 (t, J = 7,5Hz, 3H).

M⁺(EN): 357,2; HPLC (máximo de absorción) 99,9%; Rt: 1,58 min.

10 (s a, 1H intercambiable), 7,46-7,24 (m, 4H [3+1]), 6,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,70-3,85 (s a, 2 H intercambiable), 3,80-3,60 (m, 4H).

M⁺(EN): 459,4; HPLC (máximo de absorción) 91%; Rt: 3,05 min.

Ejemplo 76: (4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

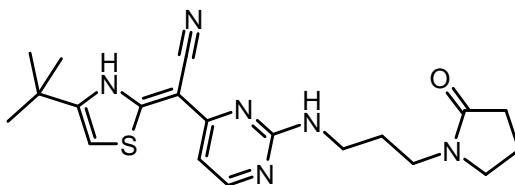


15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (50,4%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,10-7,95 (s a, 1H, intercambiable), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,44 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,50- 3,40 (s a, 1H + H₂O), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,38-3,20 (m, 4H), 2,33 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 4H [2+2]).

20 HPLC (máximo de absorción) 96,7%; Rt: 1,97 min.

Ejemplo 77: (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

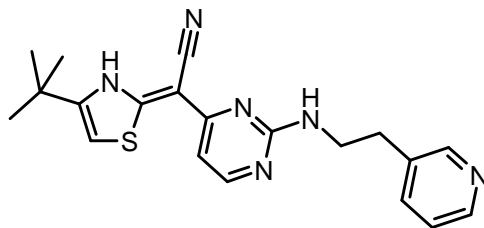


25 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-cloropirimidin-4-il}acetonitrilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en iPrOH en forma de un polvo amarillo (49,5%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 11,06 (s a, 1H, intercambiable), 7,80-7,10 (m, 2H, incluido 1 intercambiable), 6,82 (s, 1H), 6,26 (d, J = 7,2Hz), 4,70-3,45 (s a, 1H, intercambiable), 3,50-3,10 (m, 6H [2+4]), 2,15 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,90-1,65 (m, 4H), 1,22 (s, 9H).

M⁻(EN): 397; M⁺(EN): 399; HPLC (máximo de absorción) 99%; Rt: 2,60 min.

Ejemplo 78: (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

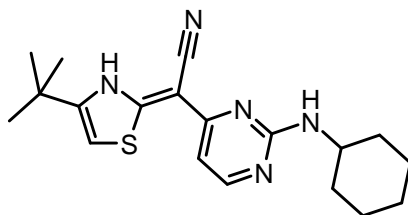


- 5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante 5 min a 165°C en iPrOH en forma de un polvo amarillo (72,7%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,80-8,65 (m, 2H), 8,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90-7,65 (m, 2H, incluido 1 intercambiable), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 2H), 1,28 (m, 9H).

M⁻(EN): 377; M⁺(EN): 379; HPLC (máximo de absorción) 98%; Rt: 1,90 min.

- 10 **Ejemplo 79:** (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)[2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo

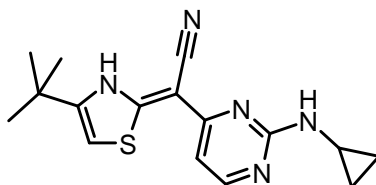


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y ciclohexilamina en presencia de trietilamina durante 5 min a 165°C en iPrOH en forma de un polvo amarillo brillante (54,9%).

- 15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10,61 (s a, 1H, intercambiable), 7,75-7,35 (m, 2H, incluido 1 intercambiable), 6,97 (s, 1H), 6,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,80-1,50 (m, 2H), 1,48-1,10 (m, 14H, [9+5]).

M⁻(EN): 354; M⁺(EN): 356; HPLC (máximo de absorción) 99,9%; Rt: 3,34 min.

Ejemplo 80: (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)[2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo

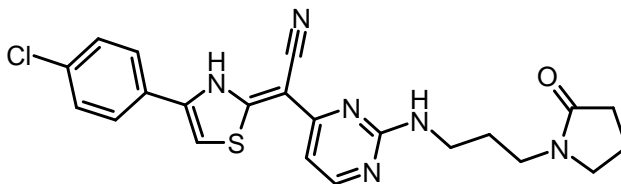


- 20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina durante 3 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillento (78,6%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 11,0 (s a, 1H, intercambiable), 8,26 (s a, 1H, intercambiable), 7,52 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,42 (d, J = 6,8 Hz [del espectro en D₂O], 1H), 3,00-2,75 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,95-0,78 (m, 2H), 0,72-0,52 (m, 2H).

- 25 M⁻(EN): 312; M⁺(EN): 314; HPLC (máximo de absorción) 98,5%; Rt: 2,68 min.

Ejemplo 81: [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo

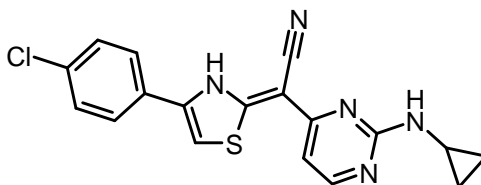


5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (96,4%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10,83 (s a, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,29Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,29Hz, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,53Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 7,54Hz, 1H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,26-3,36 (m, 4H), 2,21 (t, *J* = 7,91Hz, 2H), 1,79-1,92 (m, 4H)

HPLC (máximo de absorción) 99,9%; Rt: 3,03 min.

10 **Ejemplo 82:** [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo

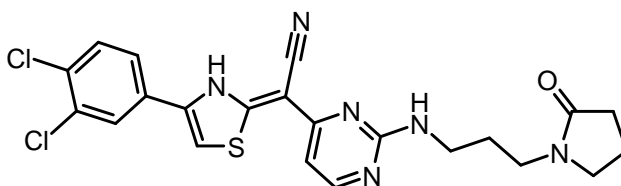


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (62,3%).

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10,72 (s a, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,66Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,67Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,16Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,15Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,63-0,66 (m, 2H)

M⁺(EN): 366,1; M⁺(EN): 368,2; HPLC (máximo de absorción) 99,4%; Rt: 3,22 min.

Ejemplo 83: [4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo

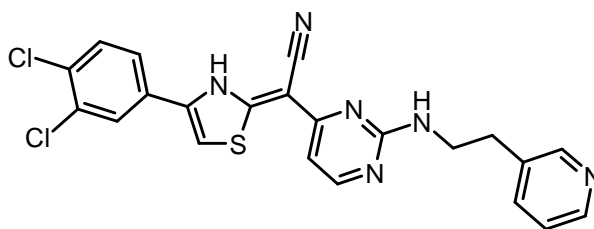


20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)[4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetonitrilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (64%).

25 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10,8 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,66Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,29Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,54Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,53Hz, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,26-3,36 (m, 4H), 2,22 (t, *J* = 7,91Hz, 2H), 1,88 (quint, *J* = 6,79, 2H), 1,82 (quint, *J* = 6,78 2H)

M⁺(EN): 484,8; M⁺(EN): 487,1; HPLC (máximo de absorción) 97,8%; Rt: 3,44 min.

Ejemplo 84: [4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-[(2-piridin-3-iletil)amino]pirimidin-4-il]acetonitrilo

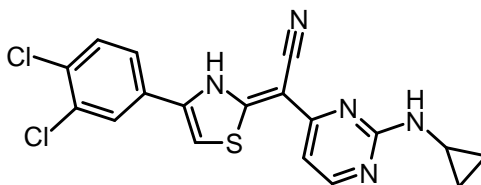


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)[4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetoniitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (30%).

- 5 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,82 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,27Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,91Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,26Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,29Hz, *J* = 2,26Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,29 Hz, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,16Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 7,15Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,13 (t, *J* = 6,41Hz, 2H).

M⁻(EN): 464,3; M⁺(EN): 466,8; HPLC (máximo de absorción) 96%; Rt: 2,87 min.

Ejemplo 85: [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il][4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetoniitrilo



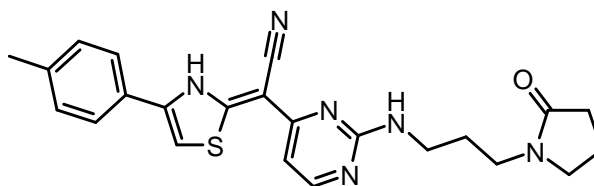
10

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)[4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetoniitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (85%).

- 15 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,66 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,29Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,29Hz, 1H), 7,34 (t a, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,53Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 0,84-0,86 (m, 2H), 0,63 (m, 2H)

M⁻(EN): 400,1; M⁺(EN): 402,5; HPLC (máximo de absorción) 99,9%; Rt: 3,64 min.

Ejemplo 86: [4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-([3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino)pirimidin-4-il]acetoniitrilo



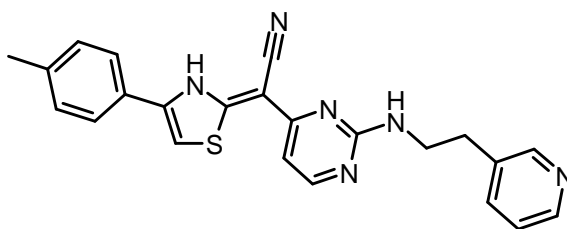
20

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetoniitrilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (70%).

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s a, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,29Hz, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,54Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,91Hz, 2H), 6,27 (d, *J* = 7,53Hz, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,26-3,36 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (t, *J* = 7,53Hz, 2H), 1,92 (quint, *J* = 7,14, 2H), 1,81 (quint, *J* = 7,17, 2H)

- 25 M⁻(EN): 431,1; M⁺(EN): 433,2; HPLC (máximo de absorción) 97%; Rt: 2,87 min.

Ejemplo 87: [4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-([3-(2-piridin-3-ilet)amino]pirimidin-4-il)acetoniitrilo

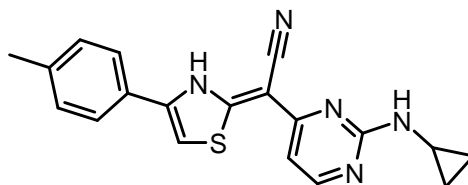


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetoniitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (64,8%).

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10,75 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,65Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 7,91Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,91Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,16Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,29Hz, 2H), 6,28 (d, *J* = 7,16Hz, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,14 (t, *J* = 6,32Hz, 2H), 2,33 (s, 3H)

M⁻(EN): 413,2; M⁺(EN): 413,2; HPLC (máximo de absorción) 95%; Rt: 2,26 min.

Ejemplo 88: [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il][4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetoniitrilo

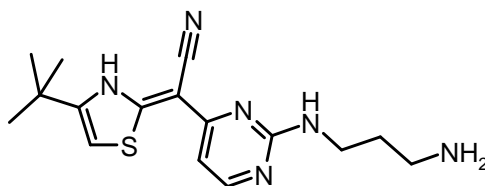


- 10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetoniitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH en forma de un polvo amarillo (55%).

- 15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10,71 (s a, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,91Hz, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,91Hz, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,15Hz, 1H), 2,86 (s a, 1H), 2,32 (s, 3H), 0,78-0,82 (m, 2H), 0,60-0,63 (m, 2H)

M⁻(EN): 346,2; M⁺(EN): 348,2; HPLC (máximo de absorción) 98,4%; Rt: 3,08 min.

Ejemplo 89: {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo

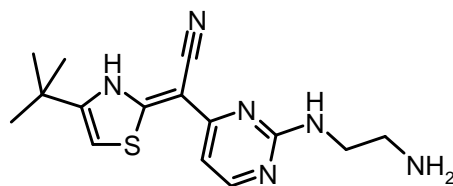


- 20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-cloropirimidin-4-il)acetoniitrilo y 1,3-diaminopropano en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH (95,6%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,45 (d, *J* = 6Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 6Hz, 1H), 3,60-3,24 (m, 2H+2H intercambiable), 2,82-2,77 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).

HPLC (máximo de absorción) 89%; Rt: 1,78 min.

Ejemplo 90: {2-[(2-aminoetil)amino]pirimidin-4-il}(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

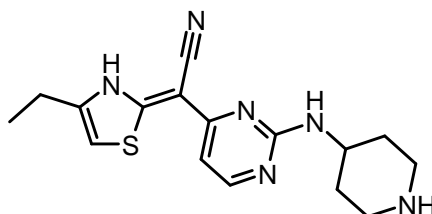


5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y 1,2-diaminoetano en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH (83,7%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,46 (d, J = 6Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,16 (d, J = 6Hz, 1H), 3,60-3,25 (2H+2H intercambiable), 3,00-2,96 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).

M⁺(EN): 315,2; M⁺(EN): 317,2; HPLC (máximo de absorción) 89%; Rt: 1,64 min.

Ejemplo 91: {2-[(piperidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 1-(terc-butoxicarbonil)-aminopiperidina en presencia de trietilamina durante 6 min a 155°C en EtOH (84,2%).

15 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10,26 (s a, 1H, intercambiable), 7,80 (s a, 1H, intercambiable), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25-4,0 (s a, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,05-2,80 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,10-1,75 (m, 2H), 1,55-1,25 (m, 11H [9+2]), 1,24-1,10 (m, 3H).

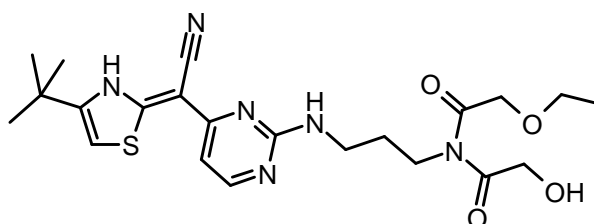
M⁺(EN): 429; HPLC (máximo de absorción) 79%; Rt: 3,12 min.

20 El 4-({4-[ciano(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)metil]pirimidin-2-il}amino)piperidin-1-carbamato de terc-butilo protegido con boc se trató durante la noche a t.a. con una solución de TFA al 20% en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de diTFA tras la evaporación del disolvente (52,5%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 11,57 (s a, 1H, intercambiable), 9,00-8,15 (m, 4H, intercambiable), 8,10-7,90 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,39 (d, J = 6,8Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,45-2,85 (m, 2+2H), 2,80-2,55 (m, 2H), 2,35-1,50 (m, 2+2H), 1,25-1,15 (m, 3H).

M⁺(EN): 330,3; HPLC (máximo de absorción) 76,8%; Rt: 1,47 min.

25 **Ejemplo 101:** N-[3-({4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(ciano)metil]pirimidin-2-il}amino)propil]-2-etoxi-N-gliciloilacetamida

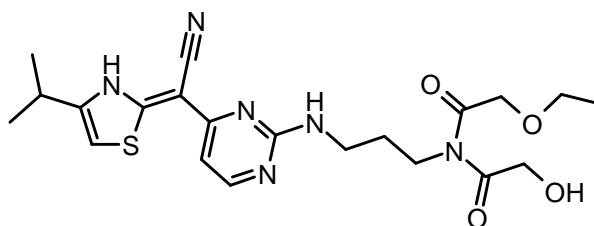


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y 4-(3-aminopropil)morfolino-3,5-diona en presencia de trietilamina durante 30 min a 155°C en EtOH (27,6%).

5 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,8 (s a, 1H), 7,92 (t a, 1H, intercambiable), 7,58-7,32 (m, 2H, incluido 1 intercambiable), 6,87 (s, 1H), 6,31 (d a, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,11 (c, *J* = 7,2Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,18 (t, *J* = 7,2Hz, 3H)

M⁺(EN): 475,2; HPLC (máximo de absorción) 95,7%; Rt: 2,72 min.

Ejemplo 102: N-[3-((4-[ciano(4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)metil]pirimidin-2-il)amino)propil]-2-etoxi-N-glicolilacetamida

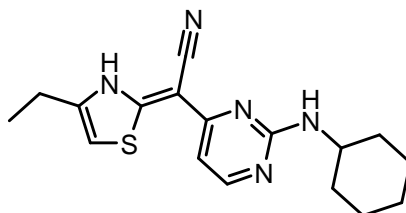


10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 4-(3-aminopropil)morfolino-3,5-diona en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH (40%).

15 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,30 (s a, 1H), 7,81-7,61 (m, 2H, intercambiable), 7,46 (d a, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,26 (d a, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,96 (c, *J* = 7,2Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,42-3,28 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,7Hz, 6H), 1,03 (t, *J* = 7,2Hz, 3H).

M⁺(EN): 461,2; HPLC (máximo de absorción) 97,5%; Rt: 2,57 min.

Ejemplo 103: [2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il](4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

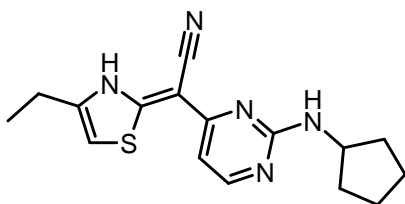


20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclohexilamina en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH (75,7%).

25 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,40 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H, intercambiable), 7,65 (d a, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 7,2Hz, 1H), 4,08-3,95 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,39-1,28 (m, 5H), 1,23-1,18 (m, 3H).

M⁺(EN): 328,2; HPLC (máximo de absorción) 96,4%; Rt: 3,04 min.

Ejemplo 104: [2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il](4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

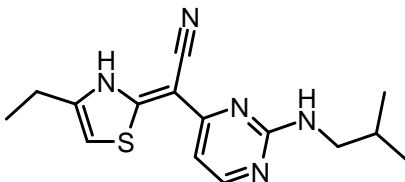


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclopentilamina en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH (78,2%).

- 5 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,28 (s a, 1H intercambiable), 7,95 (s a, 1H intercambiable), 7,70 (d, *J* = 7,1Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 7,1Hz, 1H), 4,53-3,98 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 6H), 1,22-1,18 (m, 3H)

M⁺(EN): 314,2; HPLC (máximo de absorción) 97,2%; Rt: 2,82 min.

Ejemplo 105: (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)[2-(isobutilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo



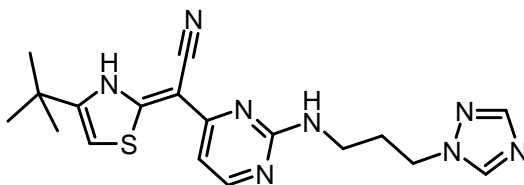
10

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo e isobutilamina en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH (91,2%).

- 15 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,97 (s a, 1H intercambiable), 7,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,26 (d, *J* = 7,2Hz, 1H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,51-2,43 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 7,6Hz, 3H), 0,72 (d, *J* = 6,7Hz, 6H)

M⁺(EN): 302,3; HPLC (máximo de absorción) 100%; Rt: 2,75 min.

Ejemplo 106: (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo



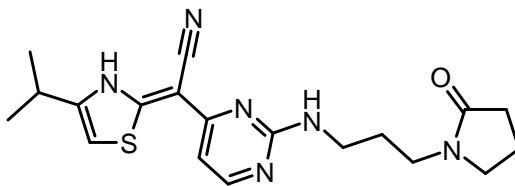
20

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y la sal de HCl de 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamina en presencia de trietilamina durante 8 min a 155°C en EtOH (88,6%).

- RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,53 (d a, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,38 (d, *J*=7,1Hz, 1H), 4,30 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 3,51-3,49 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

M⁺(EN): 383,3; HPLC (máximo de absorción) 99,4%; Rt: 2,34 min.

Ejemplo 107: (4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-([3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino)pirimidin-4-il)acetonitrilo

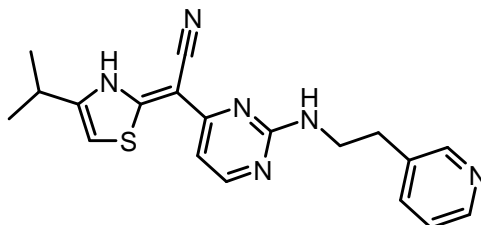


5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH (57%).

RMN-¹H (DMSO-*d*6) δ 8,00-7,45 (m, 2H, 1 intercambiable), 6,94 (s, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,65-3,15 (m, 6H, [2+2+2]), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,00-1,65 (m, 4H, [2+2]), 1,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H).

M⁺(EN): 385; HPLC (máximo de absorción) 99,7%; Rt: 2,43 min.

Ejemplo 108: (4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletil)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

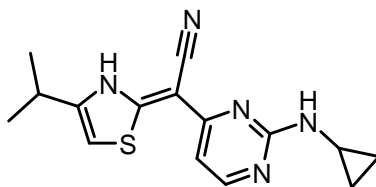


10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH (88,6%).

15 RMN-¹H (DMSO-*d*6) δ 8,67 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,3Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,9Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H, intercambiable), 7,70-7,50 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,95-3,75 (m, 2H), 3,20-2,95 (m, 3H [2+1]), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

M⁺(EN): 365; HPLC (máximo de absorción) 97%; Rt: 1,74 min.

Ejemplo 109: [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il](4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

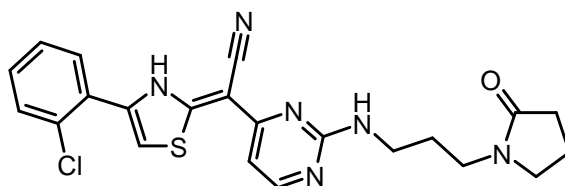


20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina durante 4 min a 155°C en EtOH (87,8%).

25 RMN-¹H (DMSO-*d*6) δ 11,90 (s a, 1H, intercambiable), 8,60-8,40 (s a, 1H, intercambiable), 7,67 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,15-2,95 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,8Hz, 6H), 0,95-0,85 (m, 2H), 0,68-0,63 (m, 2H).

M⁺(EN): 300; HPLC (máximo de absorción) 99,8%; Rt: 2,49 min.

Ejemplo 114: [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-([3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino)pirimidin-4-il)acetonitrilo

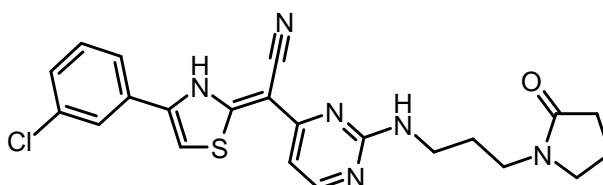


Seguindo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-cloropirimidin-4-il)acetronitrilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH (63,4%).

- 5 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,98 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,54Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, 3H), 7,38 (m, 3H), 6,3 (d, *J* = 7,16Hz, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,2 (t, *J* = 7,9Hz, 2H), 1,94-1,79 (m, 4H).

M⁺(EN): 450,8; M⁺(EN): 453,2; HPLC (máximo de absorción) 97,1%; Rt: 2,83 min.

Ejemplo 115: [4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetronitrilo

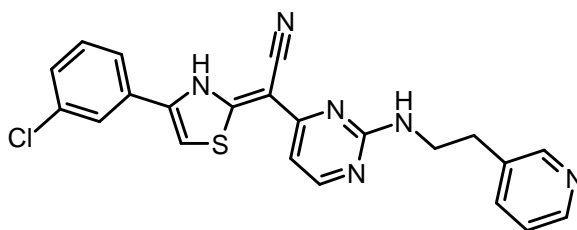


- 10 Seguindo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-cloropirimidin-4-il)acetronitrilo y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH (66,3%).

- 15 RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,8 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,53Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (d a, 2H), 6,29 (d, *J* = 7,53Hz, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 4H), 2,21 (t, *J* = 7,54Hz, 2H), 1,92 (quint, *J* = 7,53Hz, 2H), 1,84 (quint, *J* = 6,78Hz, 2H).

M⁺(EN): 451,1; M⁺(EN): 453,1; HPLC (máximo de absorción) 97,8%; Rt: 3,06 min.

Ejemplo 116: [4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetronitrilo

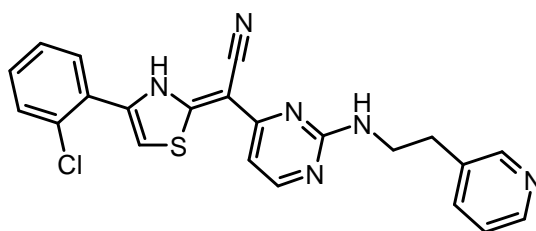


- 20 Seguindo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-cloropirimidin-4-il)acetronitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH (57,4%).

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,9 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,08Hz, 1H), 8,41(d, *J* = 8,1Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,72Hz, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,17Hz, 2H), 6,31 (d, *J* = 7,34Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,16 (t a, 2H).

- 25 M⁺(EN): 431,1; M⁺(EN): 432,9; HPLC (máximo de absorción) 95,5%; Rt: 2,45 min.

Ejemplo 117: [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetronitrilo

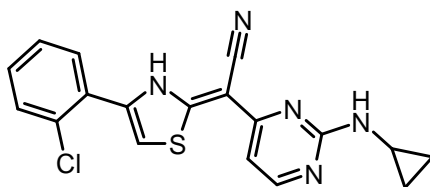


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y 3-(2-aminoetil)piridina en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH (34,1%).

- 5 RMN-¹H (DMSO-*d*6) δ 10,74 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,52Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,67Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,53Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,53Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,25 (d, *J* = 7,54Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,08 (t a, 2H).

M⁻(EN): 431,1; M⁺(EN): 433,1; HPLC (máximo de absorción) 91,6%; Rt: 2,16 min.

Ejemplo 119: [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo



10

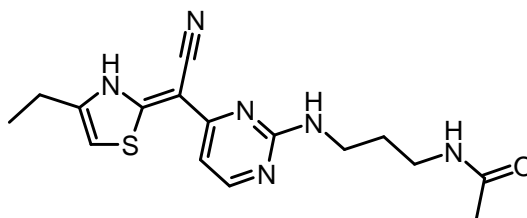
Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento E se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina durante 5 min a 155°C en EtOH (58,5%).

- 15 RMN-¹H (DMSO-*d*6) δ 7,89 (d a, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,16Hz, *J* = 1,89Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 3H), 6,37 (d, *J* = 6,78Hz, 1H), 2,85 (s a, 1H), 2,91-2,75 (m, 2H), 0,70-0,50 (m, 2H).

M⁻(EN): 366,1; M⁺(EN): 368,1; HPLC (máximo de absorción) 100%; Rt: 3,06 min.

Procedimiento F

Ejemplo 120: N-[3-((4-[ciano(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)metil]pirimidin-2-il)amino)propil]acetamida



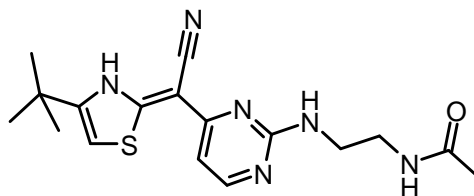
- 20 A una solución de {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo (165mg, 0,37mmol) en DMA (3 ml) se añadieron Et₃N (0,048 ml, 0,37mmol) y cloruro de acetilo (0,04 ml, 0,46mmol) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 0°C. El disolvente se evaporó a presión reducida (Genevac), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo bruto. HPLC (máximo de absorción) 92%.

- 25 El sólido se suspendió en DCM y se añadió TFA en exceso. El precipitado amarillo formado después de la adición de éter se recogió por filtración, se lavó con éter (x3) y después se secó al vacío a 40°C. Tras purificar mediante HPLC preparativa y liofilizar se obtuvieron 148 mg del compuesto del título en forma de una sal de TFA (polvo amarillo, R = 87,3%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,93-7,90 (m, 2H), 7,65 (d a, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,43 (d, J = 7,1Hz, 1H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,69 (c, J = 7,5Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,5Hz, 3H).

M⁺(EN): 345,2; HPLC (máximo de absorción) 99%; Rt: 1,97 min.

Ejemplo 121: N-[2-((4-((4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(ciano)metil]pirimidin-2-il)amino)etil]acetamida



5

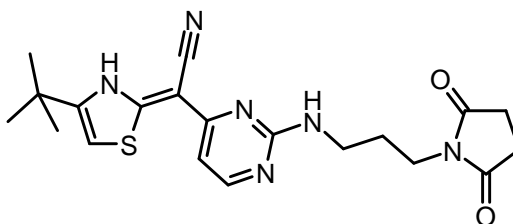
Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento F se obtuvo el compuesto del título a partir de {2-[(2-aminoetil)amino]pirimidin-4-il}(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y cloruro de acetilo en presencia de trietilamina durante 1 h 30 a 0°C en DMA (58,9%).

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 8,01-7,98 (m, 1H, intercambiable), 7,69 (s a, 1H, intercambiable), 7,49 (d a, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,36 (d, J = 7,1Hz, 1H), 3,67-3,38 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

M⁺(EN): 359,2; HPLC (máximo de absorción) 100%; Rt: 2,24 min.

Procedimiento G

Ejemplo 123: (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo



15 A una suspensión de {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo (200 mg, 0,61 mmol) en DMA en un tubo de microondas (X2) se añadieron anhídrido succínico (122 mg, 1,21 mmol) y NMM (0,133 ml, 1,21 mmol) y, tras la sonicación, la solución se calentó a 250°C a absorción normal durante 15 min. Ambos tubos se combinaron y se añadieron 10 ml de agua, después de lo cual la suspensión se dejó a 4°C durante la noche. El sólido obtenido se recogió por filtración a través de papel y se lavó con agua (3x), después de lo cual se secó al vacío a 40°C durante 5 días, proporcionando el compuesto bruto del título en forma de un polvo pardo. El sólido se suspendió en DCM y después se añadió TFA en exceso. Se añadió éter a la solución negra y la suspensión se dejó a 4°C durante 12 h. El precipitado formado se recogió por filtración y después se lavó con éter (3x), proporcionando 353,9 mg del compuesto del título en forma de una sal de TFA (HPLC (máximo de absorción) 92%).

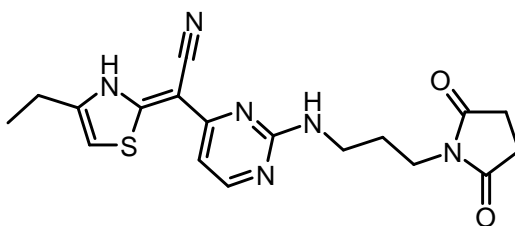
25 Tras la purificación por HPLC preparativa y la liofilización se obtuvieron 210 mg del compuesto del título en forma de una sal de TFA (polvo amarillo, R = 33%).

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 11,0-10,7 (s a, 1H, intercambiable), 7,55-7,35 (m, 2H, incluido un H intercambiable), 6,87 (s, 1H), 6,32 (d, J = 6,0Hz, 1H), 3,70-3,30 (m, 4H), 2,58 (s, 4H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

M⁻(EN): 411; M⁺(EN): 413; HPLC (máximo de absorción) 95%; Rt: 2,50 min.

Ejemplo 124: (2-[[3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

30



Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento G se obtuvo el compuesto del título a partir de {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetronitrilo y anhídrido succínico en presencia de NMM durante 15 min a 250°C en DMA en forma de un polvo amarillo (23,6%).

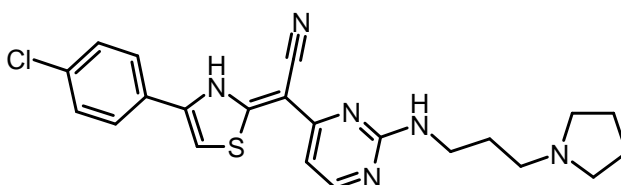
- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,64 (d a, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,42 (d, J = 7,2Hz, 1H), 3,48-3,43 (m, 4H), 2,69 (c, J = 7,5Hz, 2H), 2,59 (s, 4H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,5Hz, 3H).

M⁺(EN): 385,2; HPLC (máximo de absorción) 97,3%; Rt: 2,11 min.

Procedimiento general J

- 10 Se disolvieron 10 mg de los elementos estructurales en 0,3 ml de DMA. A continuación se añadieron a las mezclas de reacción Et₃N (4 eq.) y las aminas (4 eq.) disueltas en DMA (0,3 ml), y la placa se selló y se calentó en un horno microondas (Mars 5) de la siguiente manera: Se calentaron 2 placas a la vez durante 4 min a 300 vatios y después se dejaron enfriar durante 10 min. Este procedimiento se repitió 4 veces. Las mezclas de reacción se transfirieron después a una placa de 2 ml y el disolvente se eliminó en el evaporador Genevac. Tratamiento final: Se añadió 1 ml de agua/CH₃COOH (2%) y la placa se agitó durante 3 h. La fase acuosa se eliminó mediante un evaporador Zymark, dejando el sólido. Este sólido se lavó adicionalmente con agua (2x). Se añadió 1 ml de MeOH/TFA (20%) a las placas, las cuales se agitaron durante 48 h a t.a., y el sobrenadante se recogió usando el aparato Lissy. Se prepararon placas analíticas y los disolventes se eliminaron en el evaporador Genevac.
- 15

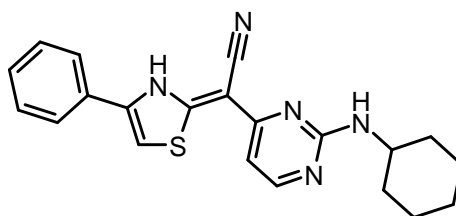
Ejemplo 132: [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]pirimidin-4-il}acetronitrilo



- 20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-cloropirimidin-4-il)acetronitrilo y 1-(3-aminopropil)pirrolidina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 439,2; CL (215 nm): 86,8%

Ejemplo 135: [2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetronitrilo

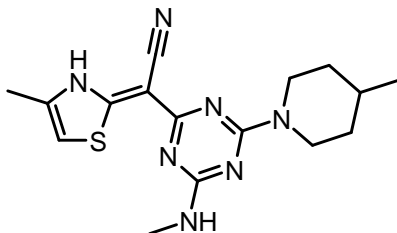


25

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetronitrilo y ciclohexamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 376,11; CL (215 nm): 92%

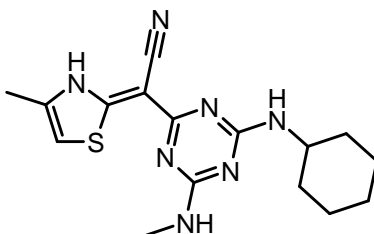
Ejemplo 136: [4-(metilamino)-6-(4-metilpiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 4-metilpiperidina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 344,1; CL (215 nm): 90,7%

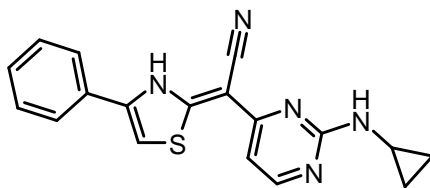
Ejemplo 137: [4-(ciclohexilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclohexamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 344,1; CL (215 nm): 97,9%

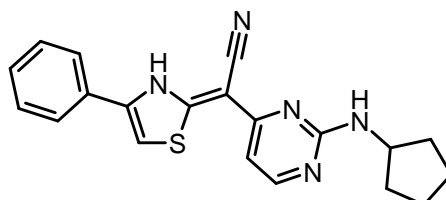
Ejemplo 140: [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 334,1; CL (215 nm): 81%

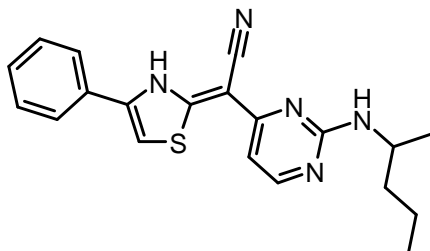
Ejemplo 143: [2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclopentilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 362,1; CL (215 nm): 84,8%

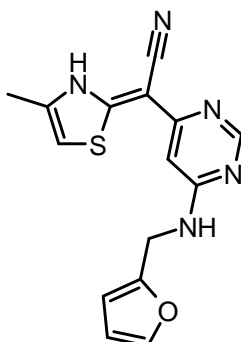
5 **Ejemplo 145:** {2-[(1-metilbutil)amino]pirimidin-4-il}(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y (+/-)-2-aminopentano en presencia de trietilamina en DMA.

10 M⁺(EN): 364,1; CL (215 nm): 79,2%

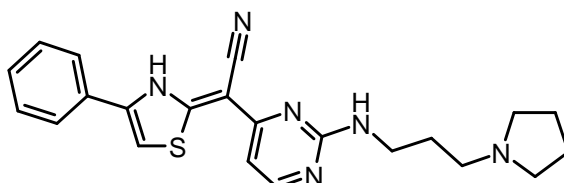
Ejemplo 146: {6-[(2-furilmetil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (6-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y furfurilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 312,1; CL (215 nm): 60,8%

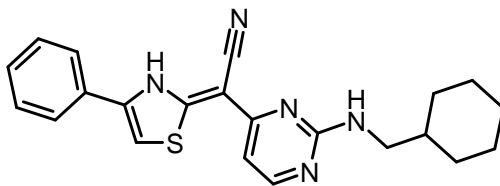
Ejemplo 148: (4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo



20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 1-(3-aminopropil)pirrolidina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 405,2; CL (215 nm): 82,2%

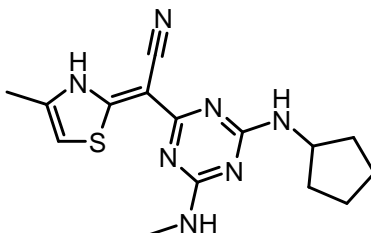
Ejemplo 151: {2-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-il}(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y (aminometil)ciclohexano en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 390,2; CL (215 nm): 96,4%

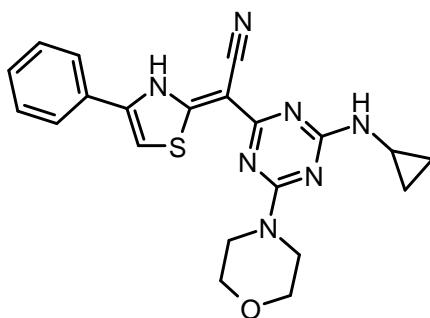
Ejemplo 154: [4-(ciclopentilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclopentilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 330,2; CL (215 nm): 80,8%

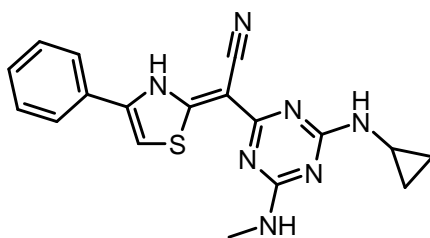
Ejemplo 155: [4-(ciclopentilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (4-cloro-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 420,2; CL (215 nm): 70,1%

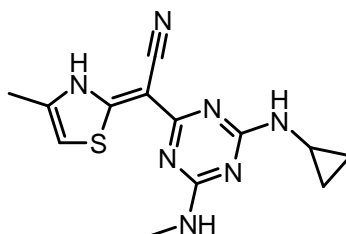
Ejemplo 156: [4-(ciclopropilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



Seguindo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetronitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina en DMA.

5 M⁺(EN): 364,1; CL (215 nm): 91,6%

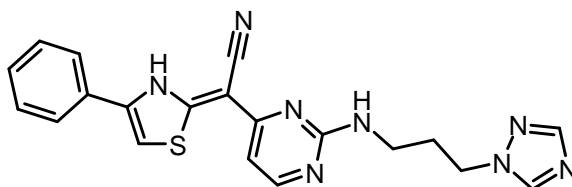
Ejemplo 157: [4-(ciclopropilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetronitrilo



10 Seguindo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetronitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 302,1; CL (215 nm): 94,2%

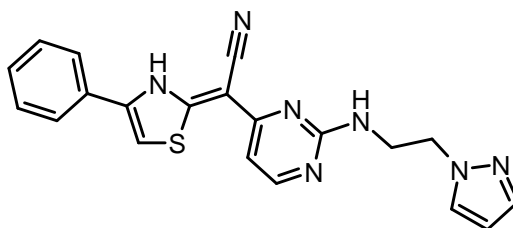
Ejemplo 162: (4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetronitrilo



15 Seguindo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetronitrilo y 1-(3'-aminopropil)-1H-1,2,4-triazol en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 403,2; CL (215 nm): 77,5%

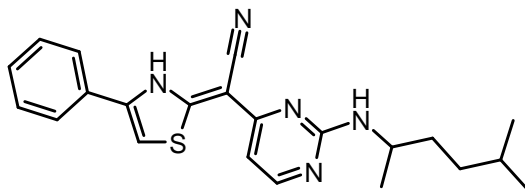
Ejemplo 163: (4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino]pirimidin-4-il)acetronitrilo



Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 1-(2'-aminoetil)pirazol en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 388,1; CL (215 nm): 78,8%

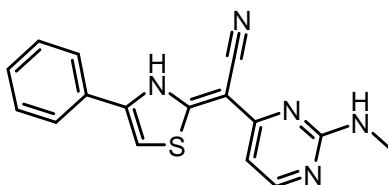
5 **Ejemplo 165:** {2-[(1,4-dimetilpentil)amino]pirimidin-4-il}(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 1,4-dimetilpentilamina en presencia de trietilamina en DMA.

10 M⁺(EN): 392,2; CL (215 nm): 68,9%

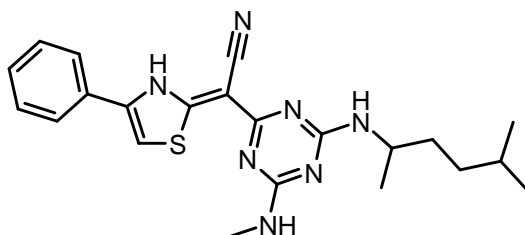
Ejemplo 166: [2-(metilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y metilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 308,1; CL (215 nm): 68,3%

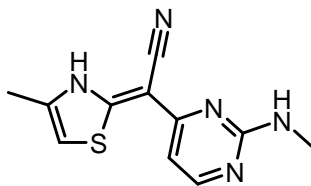
Ejemplo 167: [4-[(1,4-dimetilpentil)amino]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-cloro-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 1,4-dimetilpentilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 422,2; CL (215 nm): 95,1%

Ejemplo 169: [2-(metilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

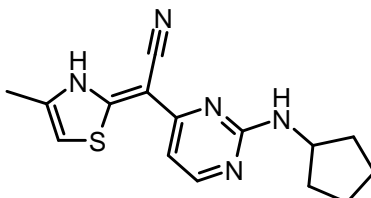


5

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y metilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 246,1; CL (215 nm): 74,4%

Ejemplo 170: [2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

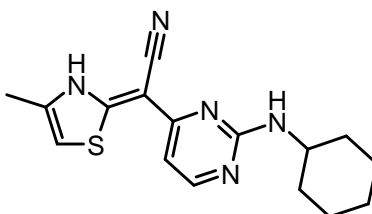


10

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclopentilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 300,2; CL (215 nm): 81,1%

Ejemplo 171: [2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

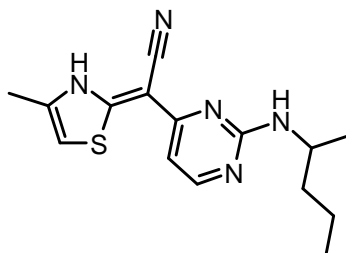


15

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y ciclohexilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 314,1; CL (215 nm): 64,7%

Ejemplo 172: {2-[(1-metilbutil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

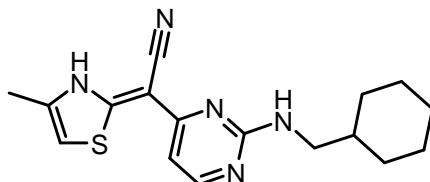


20

Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y (+/-)-2-aminopentano en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 302,2; CL (215 nm): 72,7%

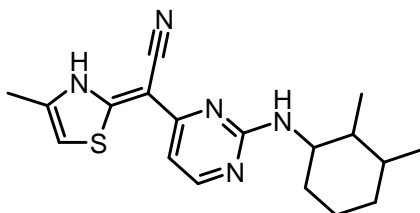
5 **Ejemplo 174:** {2-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y (aminometil)ciclohexano en presencia de trietilamina en DMA.

10 M⁺(EN): 328,2; CL (215 nm): 76,6%

Ejemplo 176: {2-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

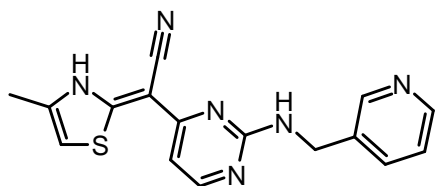


Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 2,3-dimetilciclohexilamina en presencia de trietilamina en DMA.

15

M⁺(EN): 342,2; CL (215 nm): 72,3%

Ejemplo 177: (4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(piridin-3-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo



Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y (3-aminometil)piridina en presencia de trietilamina en DMA.

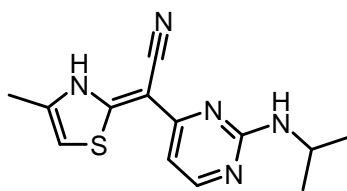
20

M⁺(EN): 323,2; CL (215 nm): 62%

Ejemplo 178: {6-metil-2-[(2-piridin-2-ilet)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

Ejemplo 179: [2-(isopropilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

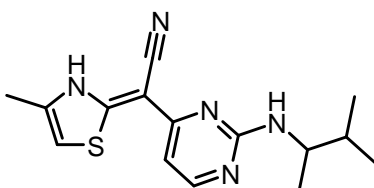
25



5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo e isopropilamina en presencia de trietilamina en DMA.

5 $M^+(EN)$: 274,1; CL (215 nm): 68,1%

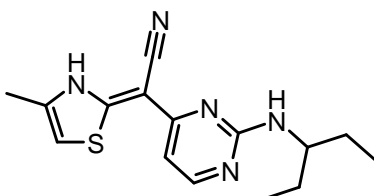
Ejemplo 180: {2-[(1,2-dimetilpropil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



10 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 1,2-dimetilciclopropilamina en presencia de trietilamina en DMA.

$M^+(EN)$: 302,2; CL (215 nm): 80,5%

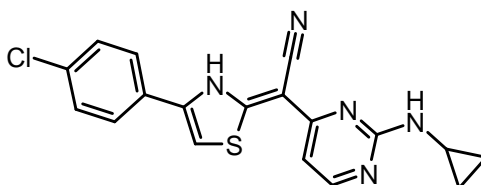
Ejemplo 182: {2-[(1-etilpropil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo



15 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de (2-cloropirimidin-4-il)(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo y 3-aminopentano en presencia de trietilamina en DMA.

$M^+(EN)$: 302,2; CL (215 nm): 75,5%

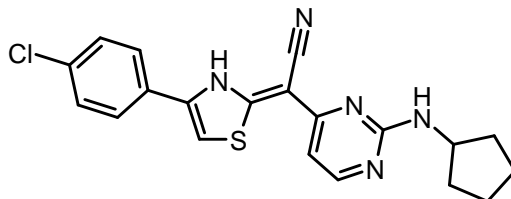
Ejemplo 187: [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo



20 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y ciclopropilamina en presencia de trietilamina en DMA.

$M^+(EN)$: 368,1; CL (215 nm): 79,8%

Ejemplo 188: [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo



5 Siguiendo las estrategias y protocolos generales explicados en el procedimiento J se obtuvo el compuesto del título a partir de [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-cloropirimidin-4-il)acetonitrilo y ciclopentilamina en presencia de trietilamina en DMA.

M⁺(EN): 396,1; CL (215 nm): 78,1%

Ejemplo 190: Preparación de una formulación farmacéutica

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran sin limitación composiciones farmacéuticas representativas según la presente invención.

10 Formulación 1 – Comprimidos

Un compuesto azóxico de fórmula I se mezcla en forma de polvo seco con un aglutinante gelatinoso seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Se añade una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. A partir de la mezcla se elaboran comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto azóxico activo por comprimido) en una prensa para comprimidos.

15 Formulación 2 – Cápsulas

Un compuesto azóxico de fórmula I se mezcla en forma de polvo seco con un diluyente de almidón en una relación aproximada de 1:1 en peso. La mezcla se introduce en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto azóxico activo por cápsula).

Formulación 3 – Líquido

20 Se mezclan un compuesto azóxico de fórmula I (1.250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg), se pasan a través de un tamiz normalizado para EE.UU. con un número de malla de 10 y después se mezclan con una solución, preparada previamente, de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen con agua el benzoato sódico (10 mg), el aromatizante y el colorante y se añaden bajo agitación. A continuación se añade agua suficiente para producir un volumen total de 5 ml.

25 Formulación 4 – Comprimidos

Un compuesto azóxico de fórmula I se mezcla en forma de polvo seco con un aglutinante gelatinoso seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Se añade una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. A partir de la mezcla se elaboran comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto azóxico activo) en una prensa para comprimidos.

30 Formulación 5 – Inyección

Un compuesto azóxico 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 siguientes ensayos:

35 **a) Ensayo de JNK2 y -3 *in vitro*:**

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las JNK. La fosforilación de c-jun mediante la JNK2 o JNK3 se puede determinar monitorizando la incorporación de ^{33}P en c-jun siguiendo el protocolo siguiente. La actividad inhibitoria de los compuestos según la fórmula I frente a la fosforilación de c-jun mediante la JNK se determina calculando la actividad de fosforilación en presencia o ausencia de los compuestos según la fórmula I.

- 5 Los ensayos de JNK3 y/o -2 se realizan en placas de 96 pocillos con MTT: incubación de 0,5 μg de GST-JNK3 o GST-JNK2 recombinante, previamente activada, con 1 μg de GST-c-Jun recombinante biotinilado y $^{33}\gamma\text{-ATP}$ 2 μM (2 nCi/ μl) en presencia o ausencia de los compuestos según la fórmula I y en un volumen de reacción de 50 μl que contiene Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl_2 10 mM, ditioneitol 1 mM y NaVO_4 10 μM . El compuesto de ensayo según la fórmula I se usa en concentraciones de 10, 3, 0,03, 0,1, 0,033, 0,01, 0,0033, 0,001 μM . La incubación se realiza durante 120 min a TA y se detiene mediante la adición de 200 μl de una solución que contiene 250 μg de perlas recubiertas con estreptavidina para el ensayo de proximidad de centelleo (SPA, Amersham, In.), EDTA 5 mM, 0,1% de Triton X-100 y ATP 50 μM en tampón fosfato salino.

- 15 Tras incubarlas durante 60 minutos a TA, las perlas se sedimentan por centrifugación a 1.500 x g durante 5 minutos, se resuspenden en 200 μl de PBS que contiene EDTA 5 mM, Triton X-100 al 0,1% y ATP 50 μM y se mide la radiactividad en un contador de centelleo para radiación β , después de lo cual las perlas se sedimentan como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula I ensayados muestran una inhibición (CI_{50}) con respecto a la JNK3 inferior a 20 μM , preferentemente inferior a 1 μM .

b) Ensayo de GSK3 *in vitro*:

- 20 Ensayo de GSK3 β (véase Naerum y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett* **12** p.1525-1528 (2002))

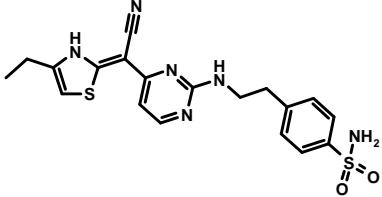
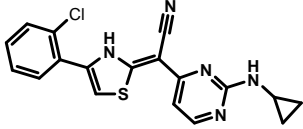
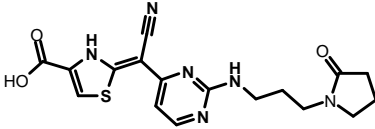
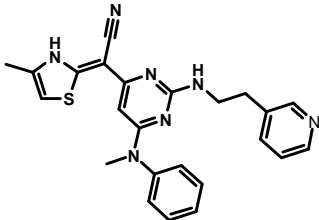
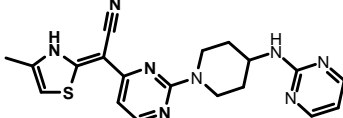
- 25 En un volumen de reacción final de 25 μl se incuba la proteína cinasa GSK3 β (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM a pH 7,0, EDTA 0,2 mM, así como con el péptido YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(p)EDEEE (un péptido fosfo-GS2 que es el sustrato de la GSK3 en este ensayo) 20 μM , acetato de Mg 10 mM y $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de Mg^{2+} $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$. El compuesto de ensayo según la fórmula I se usa en concentraciones de 100, 25, 5, 1,25, 0,315, 0,078, 0,0195, 0,0049, 0,0012, 0,00031 μM . Tras una incubación de 40 minutos a temperatura ambiente se detiene la reacción mediante la adición de 5 μl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Después se aplican 10 μl de la reacción en un filtro P30 el cual, antes de secarlo, se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 50 mM y una vez en metanol, y el grado de fosforilación del sustrato se determina por recuento de centelleo.

- 30 Los compuestos de fórmula I ensayados muestran una inhibición (CI_{50}) con respecto a GSK3 inferior a 20 μM , preferentemente inferior a 10 y con especial preferencia inferior 1 μM .

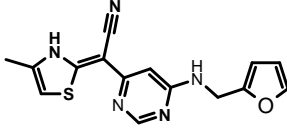
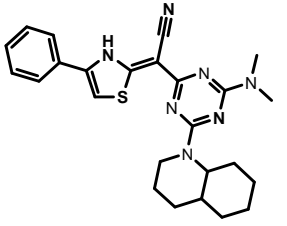
Las afinidades de unión de los compuestos de fórmula (I) se evaluaron usando el ensayo biológico *in vitro* anteriormente descrito. En las tablas 1 y 2 siguientes se exponen los valores representativos para algunos ejemplos de compuestos.

- 35 Los valores de la tabla 1 se refieren a la afinidad de unión a GSK3 (CI_{50} ; μM) de los compuestos ejemplos según la fórmula I.

Tabla 1: Potencia *in vitro* de los derivados azólicos sobre la GSK3 β humana

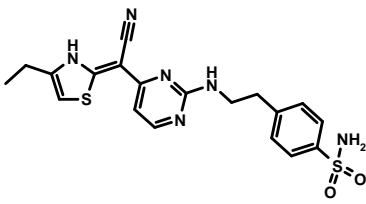
Estructura	Compuesto	Cl ₅₀ (μ M) GSK3 β
	4-[2-({4-[ciano(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)metil]-pirimidin-2-il}amino)etil]bencensulfonamida	<10
	[4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopropil-amino)pirimidin-4-il]acetónitrilo	<10
	ácido 2-[ciano(2-([3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino)-pirimidin-4-il)metileno]-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxílico	<10
	{6-[metil(fenil)amino]-2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]-pirimidin-4-il}{4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden}acetónitrilo	<10
	(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[4-(pirimidin-2-il-amino)piperidin-1-il]pirimidin-4-il}acetónitrilo	<10

(continuación)

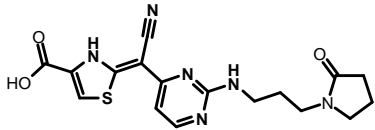
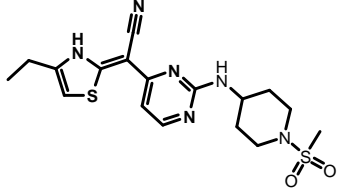
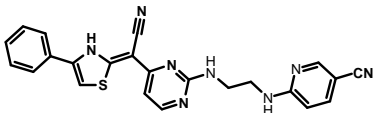
Estructura	Compuesto	Cl ₅₀ (μM) GSK3β
	{6-[(2-furilmetil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetronitrilo	<10
	[4-(dimetilamino)-6-(octahidroquinolin-1(2H)-il)-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetronitrilo	<10

5 Los valores de la tabla 2 se refieren a la afinidad de unión a JNK3 (Cl₅₀; μM) de los compuestos ejemplos según la fórmula I.

Tabla 2 Potencia *in vitro* de los derivados azólicos sobre la JNK3 de rata

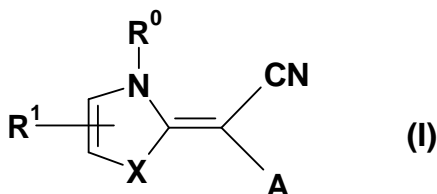
Estructura	Nombre IUPAC	JNK3 Cl ₅₀ (μM)
	4-[2-({4-[ciano(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)metil]pirimidin-2-il}amino)etil]bencen-sulfonamida	<10

(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC	JNK3 Cl ₅₀ (μM)
	<p>ácido 2-[ciano(2-([3-(2-oxopirrolidin-1-il)-propil]amino)pirimidin-4-il)metilen]-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxílico</p>	<p><10</p>
	<p>trifluoroacetato de (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-([1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-amino)pirimidin-4-il)acetonitrilo</p>	<p><10</p>
	<p>6-([2-([4-[ciano(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)metil]pirimidin-2-il]amino)etil]amino)-nicotinonitrilo</p>	<p><10</p>

REIVINDICACIONES

1. Derivados azólicos según la fórmula (I)



5 así como sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racémicas y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que

X es O, S o NR⁰;

10 A es un grupo 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, pirazinilo sustituido o no sustituido o triazinilo sustituido o no sustituido, pudiendo estar cada grupo sustituido con 1, 2 o 3 restos R² y/o fusionado con un grupo arilo o heteroarilo;

R⁰ es hidrógeno;

R¹ es un grupo fenilo que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o halógeno, o R¹ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

15 R² es -NHR⁴, siendo R⁴ alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, amino, acilamino, diacilamino.

"Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que presenta un solo anillo o múltiples anillos fusionados;

"alquil-C₁-C₆-arilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente arilo;

20 "heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o heteroaromático bicíclico o tricíclico con anillos fusionados;

"alquil-C₁-C₆-heteroarilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente heteroarilo;

"alquenil-C₂-C₆-arilo" se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que presentan un sustituyente arilo;

"alquenil-C₂-C₆-heteroarilo" se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que presentan un sustituyente heteroarilo;

"alquinil-C₂-C₆-arilo" se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que presentan un sustituyente arilo;

25 "alquinil-C₂-C₆-heteroarilo" se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que presentan un sustituyente heteroarilo;

"cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que presenta un solo anillo o múltiples anillos fusionados;

"alquil-C₁-C₆-cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente cicloalquilo;

30 "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ en el que de 1 a 3 átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos elegidos del grupo formado por O, S, NR, definiéndose R como hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

"alquil-C₁-C₆-heterocicloalquilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que presentan un sustituyente heterocicloalquilo;

"acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R', en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₆-arilo" o "alquil-C₁-C₆-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₆-arilo", "alquenil-C₂-C₆-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₆-arilo", "alquinil-C₂-C₆-heteroarilo", "alquil-C₁-C₆-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₆-heterocicloalquilo";

5 "amino" se refiere al grupo -NRR', en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-C₁-C₆-arilo" o "alquil-C₁-C₆-heteroarilo", "alquenil-C₂-C₆-arilo", "alquenil-C₂-C₆-heteroarilo", "alquinil-C₂-C₆-arilo", "alquinil-C₂-C₆-heteroarilo", "alquil-C₁-C₆-cicloalquilo", "alquil-C₁-C₆-heterocicloalquilo" y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos.

10 2. Derivados azólicos según la reivindicación 1, en los que A es un grupo pirimidinilo que puede estar sustituido con al menos un grupo R², siendo R² como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Derivados azólicos según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en los que X es S.

15 4. Derivados azólicos según la reivindicación 3, en los que R⁴ es un grupo alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado sustituido con un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo.

5. Derivados azólicos según la reivindicación 4, en los que dicho grupo heteroarilo o heterocicloalquilo se selecciona entre piridilo, triazolilo o 2-pirrolidinona.

20 6. Derivados azólicos según la reivindicación 1, en los que R¹ es un grupo fenilo sustituido con alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o halógeno, X es S, A es un grupo pirimidinilo sustituido con -NHR⁴, siendo R⁴ alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado en el que dicho alquilo está sustituido con un grupo piridilo, y R⁰ es hidrógeno.

7. Derivado azólico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado del grupo formado por:

(4-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-2-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo

[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

25 (4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

{2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

{2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

{2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

30 [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

(2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-iletíl)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo

35 (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]pirimidin-4-il}acetonitrilo

(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo

(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetonitrilo

- (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-ilettil)amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)[2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il]acetoneitrilo
- (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)[2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetoneitrilo
- [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- 5 [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetoneitrilo
- [4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- [4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-ilettil)amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il][4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetoneitrilo
- [4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- 10 [4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-ilettil)amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il][4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]acetoneitrilo
- {2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il}(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- {2-[(2-aminoetil)amino]pirimidin-4-il}(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- {2-[(piperidin-4-il)amino]pirimidin-4-il}(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- 15 N-[3-({4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(ciano)metil]pirimidin-2-il}amino)propil]-2-etoxi-N-glicololacetamida
- N-[3-({4-[ciano(4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)metil]pirimidin-2-il}amino)propil]-2-etoxi-N-glicololacetamida
- [2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il](4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- [2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il](4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- (4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)[2-(isobutilamino)pirimidin-4-il]acetoneitrilo
- 20 (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- (4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- (4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[(2-piridin-3-ilettil)amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il](4-isopropil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoneitrilo
- [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- 25 [4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden](2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoneitrilo
- [4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-ilettil)amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(2-piridin-3-ilettil)amino]pirimidin-4-il}acetoneitrilo
- [4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetoneitrilo
- N-[3-({4-[ciano(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)metil]pirimidin-2-il}amino)propil]acetamida
- 30 N-[2-({4-[(4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(ciano)metil]pirimidin-2-il}amino)etil]acetamida

- (4-terc-butil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoniitrilo
- (2-[[3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)(4-etil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[[3-pirrolidin-1-ilpropil]amino]pirimidin-4-il}acetoniitrilo
- [2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 5 [4-(metilamino)-6-(4-metilpiperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-(ciclohexilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- {2-[(1-metilbutil)amino]pirimidin-4-il}(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 10 {6-[(2-furilmetil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- (4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[[3-pirrolidin-1-ilpropil]amino]pirimidin-4-il}acetoniitrilo
- {2-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-il}(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-(ciclopentilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-(ciclopentilamino)-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 15 [4-(ciclopropilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-(ciclopropilamino)-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- (4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]amino]pirimidin-4-il)acetoniitrilo
- (4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)(2-[[2-(1H-pirazol-1-il)etil]amino]pirimidin-4-il)acetoniitrilo
- {2-[(1,4-dimetilpentil)amino]pirimidin-4-il}(4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 20 [2-(metilamino)pirimidin-4-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [4-[(1,4-dimetilpentil)amino]-6-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il](4-fenil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [2-(metilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- [2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 25 {2-[(1-metilbutil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- {2-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- {2-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- (4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden){2-[[piridin-3-ilmetil]amino]pirimidin-4-il}acetoniitrilo
- [2-(isopropilamino)pirimidin-4-il](4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo
- 30 {2-[(1,2-dimetilpropil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetoniitrilo

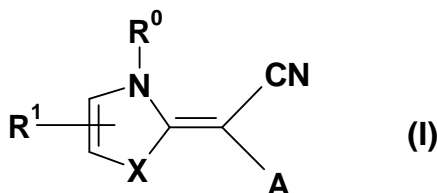
{2-[(1-etilpropil)amino]pirimidin-4-il}(4-metil-1,3-tiazol-2(3H)-iliden)acetonitrilo

[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo

[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden][2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]acetonitrilo

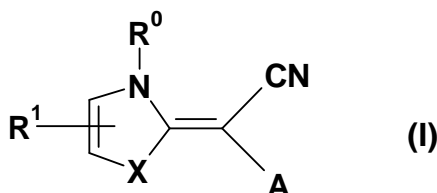
[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2(3H)-iliden]{2-[(ciclohexilmetil)amino]-5-il}acetonitrilo

- 5 8. Derivado azólico de fórmula (I),



en la que A, X, R¹ y R⁰ son como se han definido en la reivindicación 1, para el uso como medicamento.

9. Derivado azólico de fórmula (I),

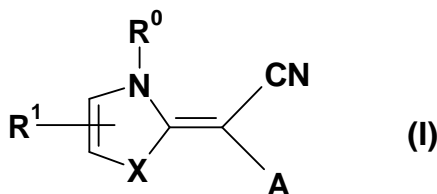


- 10 en la que A, X, R¹ y R⁰ son como se han definido en la reivindicación 1,

para el uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, trastornos neuronales que incluyen epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, retinopatías, lesión de médula espinal, traumatismo craneal, trastornos del estado de ánimo, en particular trastornos bipolares del estado de ánimo, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica, diabetes, en particular diabetes de tipo II y obesidad, asma, choque séptico, rechazo de trasplantes, accidente cerebrovascular, glaucoma, enfermedades cardiovasculares que incluyen ictus, arteriosclerosis, infarto de miocardio, lesión por reperfusión miocárdica, trastornos isquémicos, cáncer y enfermedades inflamatorias que incluyen arteriosclerosis, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide.

15

10. Composición farmacéutica que contiene al menos un derivado azólico de fórmula (I)



20

en la que A, X, R¹ y R⁰ son como se han definido en la reivindicación 1,

y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.