



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 300 617**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 5/48 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03768023 .8**
(86) Fecha de presentación : **18.12.2003**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1572211**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

(54) Título: **Aplicaciones terapéuticas de 4-heteroarilpirimidinas 2-sustituidas.**

(30) Prioridad: **19.12.2002 GB 0229581**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

(73) Titular/es: **Cyclacel Limited**
6-8 Underwood Street
London N1 7JQ, GB

(72) Inventor/es: **Wang, Shudong;**
Meades, Christopher;
Wood, Gavin;
Duncan, Kenneth;
Zheleva, Daniella y
Fischer, Peter

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 300 617 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

Aplicaciones terapéuticas de 4-heteroarilpirimidinas 2-sustituidas.

La presente invención se refiere a nuevas aplicaciones terapéuticas de 4-heteroaril-pirimidinas 2-sustituidas.

Antecedentes de la invención

Se dan a conocer en el documento EP n° A-233.461 determinadas N-(fenilo-sustituido)-2-pirimidinaminas 4,5,6-sustituidas que presentan propiedades antiasmáticas. Determinadas 4-heteroaril-N-(fenilo-3-sustituido)-2-piridinaminas que presentan propiedades antiproliferativas y que inhiben la proteína quinasa C, la tirosina proteína quinasa asociada al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R-TPK), así como la CDK1/ciclina B, han sido dadas a conocer en la patente WO n° 95/09847, en la que los grupos heteroarilo ejemplificados son piridilo e indolilo.

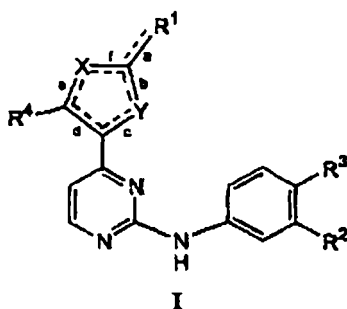
Paul, R. *et al.*, J. Med. Chem. 36:2716-2725, 1993, dan a conocer una clase adicional de fenil-aminopirimidinas que presentan actividad antiinflamatoria. Entre estos compuestos se incluyen grupos 2-tienilo mono-sustituido en la posición 4 del anillo pirimidina y grupos dimetil-3-furilo en esta posición.

Anteriormente, se han dado a conocer determinadas tiazolo-anilino-pirimidinas y pirrolo-anilino-pirimidinas anti-proliferativas (documento WO n° 01/072745, Cyclacel Limited; documento WO n° 02/079193, Cyclacel Limited). Los compuestos dados a conocer en dichas patentes inesperadamente se descubrió que inhibían la proteína quinasa C.

La presente invención se refiere a aplicaciones terapéuticas anteriormente no dadas a conocer de 4-heteroaril-pirimidinas 2-sustituidas.

Exposición de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



en la que

(A) uno de entre X e Y es S, siendo el otro, N, o

uno de entre X e Y es NH o N-R⁵, siendo el otro, C-R⁶,

“a” es un enlace sencillo,

“b”, “c”, “d”, “e” y “f” son enlaces sencillos o dobles de manera que forman un anillo heteroarilo,

R¹ es R⁷ con la condición de que R¹ no sea H o Me, o

(B) uno de entre X e Y es S, siendo el otro NH o N-R⁵,

“a” y “d” son, cada uno, enlaces dobles,

“b”, “c”, “e” y “f” son, cada uno, enlaces sencillos,

R¹ es oxo, y

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, H o R⁷,

R^7 es un grupo $(CH_2)_n-R^8$, en el que n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y en el que R^8 se selecciona de entre alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , CN, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-heterocicloalquilo, CO-alquilo, CO-arilo, CO-heteroarilo, CO-heterocicloalquilo, COO-alquilo, NH_2 , NH-alquilo, NH-arilo, $N(alquilo)_2$, NH-heteroarilo, NH-heterocicloalquilo, COOH, $CONH_2$, CONH-alquilo, $CON(alquilo)_2$, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, CONH-heterocicloalquilo, SO_3H , SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, SO_2 -heteroarilo, SO_2 -heterocicloalquilo, SO_2NH_2 , SO_2NH -alquilo, $SO_2N(alquilo)_2$, SO_2NH -arilo, SO_2NH -heteroarilo o SO_2NH -heterocicloalquilo, en los que dichos grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo se encuentran opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, NO_2 , OH, O-metilo, NH_2 , COOH, $CONH_2$ y CF_3 , en la preparación de un medicamento para tratar la diabetes.

Descripción detallada

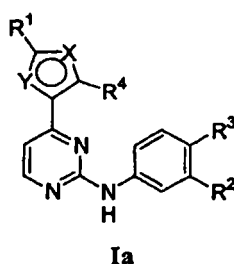
Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “alquilo” incluye grupos alquilo saturados tanto lineales como ramificados, que pueden encontrarse sustituidos (monosustituidos o polisustituidos) o no sustituidos. Preferentemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo C_{1-20} , más preferentemente C_{1-15} , más preferentemente todavía un grupo alquilo C_{1-12} , más preferentemente todavía, un grupo alquilo C_{1-6} , más preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} . Entre los grupos alquilo particularmente preferentes se incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “arilo” se refiere a un sistema monoaromático o poliaromático sustituido (monosustituido o polisustituido) o no sustituido, en el que dicho sistema poliaromático puede encontrarse fusionado o no fusionado. Preferentemente, el término “fusionado” incluye grupos que presentan entre 6 y 10 átomos de carbono, por ejemplo fenilo, naftilo, etc. Más preferentemente, el grupo arilo contiene 6 carbonos, por ejemplo un grupo fenilo. El término “arilo” es sinónimo del término “aromático”.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “heteroarilo” se refiere a anillos aromáticos de cinco y seis elementos que contienen hasta 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de entre N, O y S. Entre los grupos heteroarilo preferidos se incluyen pirrol, pirazol, pirimidina, pirazina, piridina, quinolina, tiazol, tiofeno y furano.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “heterocicloalquilo” se refiere a sistemas cíclicos de cinco y seis elementos saturados o insaturados que contienen hasta 4 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de entre N, O y S.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula Ia o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

uno de entre X e Y es N, siendo el otro, S, o

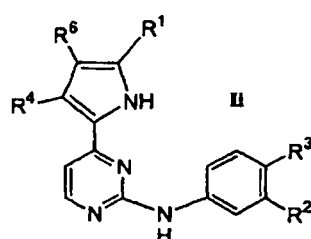
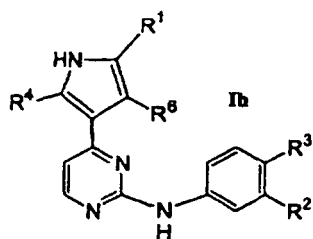
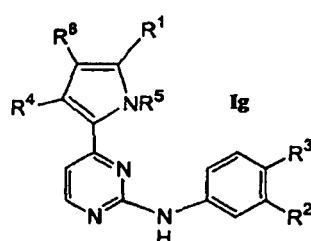
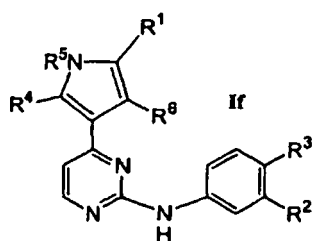
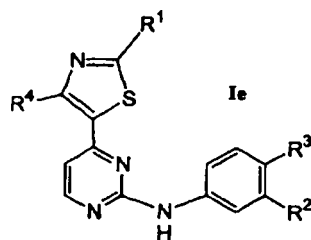
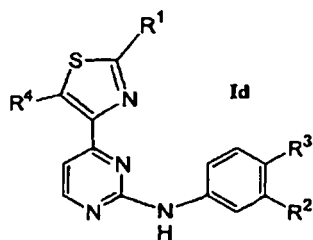
uno de entre X e Y es NH o $N-R^5$, siendo el otro $C-R^6$,

R^1 es R^7 , con la condición de que R^1 no sea H o Me.

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, H o R^7 ,

R^7 es un grupo $(CH_2)_n-R^8$, en el que n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y en el que R^8 se selecciona de entre alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , CN, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-heterocicloalquilo, CO-alquilo, CO-arilo, CO-heteroarilo, CO-heterocicloalquilo, COO-alquilo, NH_2 , NH-alquilo, NH-arilo, $N(alquilo)_2$, NH-heteroarilo, NH-heterocicloalquilo, COOH, $CONH_2$, CONH-alquilo, $CON(alquilo)_2$, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, CONH-heterocicloalquilo, SO_3H , SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, SO_2 -heteroarilo, SO_2 -heterocicloalquilo, SO_2NH_2 , SO_2NH -alquilo, $SO_2N(alquilo)_2$, SO_2NH -arilo, SO_2NH -heteroarilo o SO_2NH -heterocicloalquilo, en los que dichos grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo se encuentran opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, NO_2 , OH, O-metilo, NH_2 , COOH, $CONH_2$ y CF_3 , en la preparación de un medicamento para tratar la diabetes.

Entre los compuestos preferidos de la invención se incluyen aquellos de fórmula Id, Ie, If, Ig, Ih e Ii, que se muestran a continuación:



Para los compuestos de fórmula Ia, en una primera forma de realización preferida, X es N e Y es S, o X es NH o N-R⁵ e Y es C-R⁶.

Preferentemente, para dicha primera forma de realización preferida:

R¹ se selecciona de entre CN, CONH₂, NO₂, halo, CH₂N(alquilo)₂, O-alquilo, NH₂ y NH-alquilo,

R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, halo y alquilo,

R³ se selecciona de entre H, halo, OH, CF₃, alquilo, N(alquilo)₂, O-alquilo, heterocicloalquilo y COO-alquilo,

R⁴ es alquilo,

R⁵ es H o alquilo, y

R⁶ es alquilo.

Todavía más preferentemente, para dicha primera forma de realización preferida:

R¹ se selecciona de entre CN, CONH₂, NO₂, Br, Cl, CH₂NMe₂, OMe, NH₂ y NHMe,

R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, I, Me, F y Cl,

R³ se selecciona de entre H, F, OH, CF₃, I, Me, Cl, NMe₂, OMe, morfolino y COOEt,

R⁴ es Me,

R⁵ es H o Me, y

R⁶ es Me.

ES 2 300 617 T3

Para los compuestos de fórmula Ia, en una segunda forma de realización preferida, X es NH o N-R⁵ e Y es C-R⁶.

Preferentemente, en dicha segunda forma de realización preferida,

R¹ se selecciona de entre CN, CONH₂, NO₂, halo y CH₂N(alquilo)₂,

R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, halo y alquilo,

R³ se selecciona de entre H, halo, OH, CF₃, alquilo y N(alquilo)₂,

R⁴ es alquilo,

R⁵ es H o alquilo, y

R⁶ es alquilo.

Todavía más preferentemente, en dicha segunda forma de realización preferida,

R¹ se selecciona de entre CN, CONH₂, NO₂, Br, Cl y CH₂NMe₂,

R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, I, Me y F,

R³ se selecciona de entre H, F, OH, CF₃, I, Me, Cl y NMe₂,

R⁴ es Me,

R⁵ es H o Me, y

R⁶ es Me.

Todavía más preferentemente, en dicha segunda forma de realización preferida,

R¹ es CN o CONH₂,

R² es NO₂ o H, y

R³ es F o Me.

En una tercera forma de realización preferida de la invención, X es N e Y es S.

Para dicha tercera forma de realización preferida, preferentemente,

R¹ se selecciona de entre halo, NH₂ y NH-alquilo,

R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, halo y alquilo,

R³ se selecciona de entre H, halo, OH, alquilo, N(alquilo)₂, O-alquilo, heterocicloalquilo y COO-alquilo,

R⁴ es alquilo.

Más preferentemente, en dicha tercera forma de realización preferida,

R¹ se selecciona de entre Cl, NH₂ y NHMe,

R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, Me y Cl, y

R³ se selecciona de entre H, F, OH, Me, Cl, NMe₂, OMe, morfolino y COOEt,

R⁴ es Me.

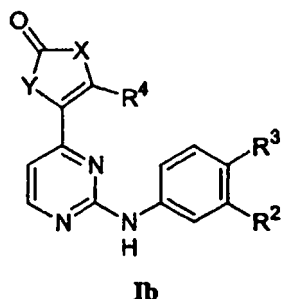
Todavía más preferentemente, en dicha tercera forma de realización preferida,

R² es H o NO₂, y

R³ es Cl o F.

ES 2 300 617 T3

Otra forma de realización preferida alternativa de la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula Ib, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que uno de entre X e Y es S, siendo el otro NH o N-R⁵, y

R²⁻⁵ son tal como se ha indicado anteriormente para la fórmula I,

en la preparación de un medicamento para tratar la diabetes.

En una forma de realización particularmente preferente, Y es S y X es NH o NR⁵.

Preferentemente, para los compuestos de fórmula Ib:

R² se selecciona de entre H, OH, NO₂ y alquilo,

R³ se selecciona de entre H, halógeno, alcoxi, alquilo, N-(alquilo)₂ y OH, y

R⁴ y R⁵ son, cada uno independientemente, alquilo.

Más preferentemente, para los compuestos de fórmula Ib:

R² se selecciona de entre H, OH, NO₂ y Me,

R³ se selecciona de entre H, Cl, F, OMe, Me, NMe₂ y OH, y

R⁴ y R⁵ son Me.

En una forma de realización, especialmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula I se selecciona de entre los compuestos [1] a [26] y [28] a [39] listados posteriormente.

Otro aspecto de la invención se refiere a la utilización de uno o más de los compuestos siguientes en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno dependiente de GSK:

3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [1],

4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [2],

4-[2-(4-hidroxif-enilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [3],

3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [4],

4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [5],

4-[2-(3-hidroxif-enilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [6],

3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [7],

4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [8],

4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [9],

4-[2-(3-hidroxif-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [10],

ES 2 300 617 T3

4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [11],
4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [12],
5 amida de ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico [13],
4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-amina [14],
N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N,N'-dimetil-benceno-1,4-diamina [15],
10 4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-amina [16],
4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il)-(3-nitro-fenil)-amina [17],
15 4-(5-cloro-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-amina [18],
4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-amina [19],
4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [20],
20 N⁴-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N¹,N¹-dimetil-2-nitro-benceno-1,4-diamina [21],
4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [22],
25 5-[2-(4-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [23],
5-[2-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [24],
5-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [25],
30 5-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [26],
5-[2-(4-fluoro-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [28],
35 etil éster de ácido 2-cloro-4-[4-(4-metil-2-metilamino-tiazol-5-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico [29],
4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il)-(3-nitro-fenil)-amina [30],
3,4-dimetil-5-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [32],
40 5-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [33],
5-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [34],
45 4-(2-cloro-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il)-(3-nitro-fenil)-amina [35],
3,4-dimetil-5-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [36],
5-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [37],
50 4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [38], y
4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [39].
55 Más preferentemente, dicho compuesto de fórmula I se selecciona de entre los siguientes:
3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [1],
60 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [2],
4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [6],
3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [7],
65 4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [11],
4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [12],

ES 2 300 617 T3

amida de ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico [13],

4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [22],

(4-fluoro-fenil)-[4-(2-metil-4-fenil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina [27],

3,4-dimetil-5-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [32],

5-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [34],

3,4-dimetil-5-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [36],

5-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [37],

4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [38], y

4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [39].

Todavía más preferentemente, dicho compuesto de fórmula I se selecciona de entre los siguientes compuestos:

3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [7],

amida de ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico [13],

(4-fluoro-fenil)-[4-(2-metil-4-fenil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-amina [27],

3,4-dimetil-5-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [32],

3,4-dimetil-5-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [36],

5-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [37],

4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [38], y

4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [39].

Más preferentemente, dicho compuesto de fórmula I se selecciona de entre los compuestos siguientes:

4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [20], y

N⁴-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N1,N1-dimetil-2-nitro-benceno-1,4-diamina [21].

En una forma de realización particularmente preferida de la invención, el compuesto de fórmula I es capaz de inhibir GSK3 β . Preferentemente, dicho compuesto de fórmula I muestra un valor de IC₅₀ inferior a 1 μ M según medición en un ensayo de GSK3 β quinasa. Los detalles de un ensayo de GSK3 β quinasa adecuado se describen en la sección de Ejemplos adjunta. Preferentemente, dicho compuesto se selecciona de entre [1] a [3], [6], [7], [10], [11], [13] a [15], [17], [20] a [23] y [25] a [29]. Más preferentemente, dicho compuesto de fórmula I muestra un valor de IC₅₀ inferior a 0,1 μ M. Más preferentemente, dicho compuesto se selecciona de entre [7], [13], [20], [21], [23], [25], [28], [32], [33], [34], [35], [36], [37] y [39]. Todavía más preferentemente, dicho compuesto de fórmula I muestra un valor de IC₅₀ inferior a 0,01 μ M. Todavía más preferentemente, el compuesto se selecciona de entre [20], [28], [32] y [35]. Todavía más preferentemente, dicho compuesto de fórmula I muestra un valor de IC₅₀ inferior a 0,001 μ M. Todavía más preferentemente, el compuesto se selecciona de entre [32] y [35].

En otra forma de realización preferida, el compuesto de fórmula I muestra selectividad para la inhibición de GSK3 β sobre las CDKs, por ejemplo CDK2/E, según medición con ensayos de quinasa apropiados. Preferentemente, el compuesto muestra una selectividad, IC₅₀ (CDK2/E)/(GSK3 β) de 2 o más. Preferentemente, el compuesto se selecciona de entre [7], [13], [20] a [23], [25] a [28], [32], [33] y [35] a [39]. Más preferentemente, el compuesto muestra una selectividad IC₅₀ (CDK2/E)/(GSK3 β) de 5 o más. Más preferentemente, el compuesto se selecciona de entre [7], [20], [23], [27], [28], [32], [33], [35], [38] y [39]. Todavía más preferentemente, el compuesto muestra una selectividad IC₅₀ (CDK2/E)/(GSK3 β) de 10 o más. Todavía más preferentemente, el compuesto se selecciona de entre [7], [20], [23], [27], [28], [32] y [35].

En otra forma de realización preferida, el compuesto de fórmula I es capaz de inducir actividad celular de glucógeno sintasa (GS) según medición con un ensayo apropiado. Preferentemente, el compuesto se selecciona de entre [1] a [3], [6], [7], [11] a [13], [20] a [22], [27], [32], [34] y [36] a [39]. Más preferentemente, dicho compuesto muestra un

incremento de 3 veces o más en la actividad celular de GS respecto a las muestras de control. Más preferentemente, el compuesto se selecciona de entre [1], [2], [6], [7], [21], [32], [36], [37] y [39].

Aplicaciones terapéuticas

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “preparación de un medicamento” incluye la utilización de compuestos de fórmula I directamente como el medicamento, además de la utilización del mismo en un programa de cribado para identificar agentes terapéuticos adicionales o en cualquier etapa de la preparación de dicho medicamento.

Los compuestos de fórmula I presentan aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de la diabetes.

Los experimentos llevados a cabo por el solicitante han demostrado que los compuestos de fórmula I son capaces de inhibir la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3). La glucógeno sintasa quinasa 3 es una proteína quinasa Ser/Thr compuesta de dos isoformas (α y β) que son altamente homólogas dentro del dominio catalítico. Para una revisión reciente de la biología de la GSK3, ver Frame, S., Cohen, P., *Biochem. J.* 359:1, 2001.

Es conocido que algunos inhibidores de CDK, incluyendo, por ejemplo, la himenialdisina (Meijer, L.; Thunnissen, A.-M.W.H.; White, A.W.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L.-H.; Walter, J.; Cleverley, K.E.; Salinas, P.C.; Wu, Y.-Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E.M.; Kim, S.-H.; Pettit, G.R., *Chem. Biol.* 7:51, 2000), paullones (Leost, M.; Schultz, C.; Link, A.; Wu, Y.-Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E.-M.; Bibb, J.A.; Snyder, G.L.; Greengard, P.; Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Senderowicz, A.M.; Sausville, E.A.; Kunick, C.; Meijer, L., *Eur. J. Biochem.* 267:5983, 2000) y las indirubinas (Leclerc, S.; Garnier, M.; Hoessel, R.; Marko, D.; Bibb, J.A.; Snyder, G.L.; Greengard, P.; Biernat, J.; Wu, Y.-Z.; Mandelkow, E.-M.; Eisenbrand, G.; Meijer, L.J., *Biol. Chem.* 276:251, 2001) también inhibe la GSK3. Por otra parte, otras moléculas inhibidoras de CDK no inhiben la GSK3, por ejemplo la roscovitina (Havlicek, L.; Hanus, J.; Vesely, J.; Leclerc, S.; Meijer, L.; Shaw, G.; Strnad, M., *J. Med. Chem.* 40:408, 1997) y otros inhibidores purínicos (Chang, Y.T.; Gray, N.S.; Rosania, G.R.; Sutherland, D.P.; Kwon, S.; Norman, T.C.; Sarohia, R.; Leost, M.; Meijer, L.; Schultz, P.G., *Chem. Biol.* 6:361, 1999).

Un aspecto de la invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación de un medicamento para tratar la diabetes.

En una forma de realización particularmente preferida, la diabetes es la diabetes de tipo II.

GSK3 es una de entre varias proteína quinasas que fosforilan la glucógeno sintasa (GS). La estimulación de la síntesis del glucógeno por parte de la insulina en el músculo esquelético resulta de la desfosforilación y la activación de la GS. La acción de GSK3 sobre GS resulta de esta manera en la desactivación de la GS y de esta manera en la supresión de la conversión de glucosa en glucógeno en los músculos.

La diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina) es una enfermedad multifactorial. La hiperglucemia se debe a la resistencia a la insulina en el hígado, los músculos y otros tejidos, asociada a alteraciones de la secreción de insulina. El músculo esquelético es el sitio principal para la incorporación estimulada por insulina de la glucosa, que resulta eliminada de la circulación o convertida en glucógeno. La deposición de glucógeno en los músculos es el determinante principal de la homeostasis de la glucosa y los diabéticos de tipo II presentan un almacenamiento defectivo del glucógeno en los músculos. Existe evidencia de que un incremento de la actividad de GSK3 resulta importante en la diabetes de tipo II (Chen, Y.H.; Hansen, L.; Chen, M.X.; Bjorbaek, C.; Vestergaard, H.; Hansen, T.; Cohen, P.T.; Pedersen, O., *Diabetes* 43:1234, 1994). Además, se ha demostrado que GSK3 se sobreexpresa en las células musculares de los diabéticos de tipo II y que existe una correlación inversa entre la actividad de GSK3 en el músculo esquelético y la acción de la insulina (Nikoulina, S.E.; Ciaraldi, T.P.; Mudaliar, S.; Mohideen, P.; Carter, L.; Henry, R.R., *Diabetes* 49:263, 2000).

Por lo tanto, la inhibición de GSK3 resulta de significación terapéutica en el tratamiento de la diabetes, particularmente de tipo II, y de la neuropatía diabética.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para tratar la diabetes, que comprende inhibir la GSK3 mediante la administración en el sujeto que necesita de tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de manera que se realiza el tratamiento de la diabetes.

Sales/ésteres

Los compuestos utilizados en la presente invención pueden encontrarse presentes en forma de sales o de ésteres, en particular de sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención (primer y segundo aspectos) se incluyen sales de adición de ácido o bases adecuados de los mismos. Puede encontrarse una revisión de sales farmacéuticas adecuadas en Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19, 1977. Las sales se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos hidrohálidos; con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono no sustituidos o

sustituídos (por ejemplo con halógeno), tal como ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido (C₁-C₄)-alquil-sulfónico o ácido aril-sulfónico no sustituidos o sustituidos (por ejemplo con un halógeno), tal como ácido metano-sulfónico o ácido p-tolueno-sulfónico.

Se forman ésteres utilizando ácidos orgánicos o alcoholes/hidróxidos, dependiendo del grupo funcional que se esterifique. Entre los ácidos orgánicos se incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 12 átomos de carbono no sustituidos o sustituidos (por ejemplo con halógeno), tal como ácido acético; con un ácido dicarboxílico saturado o insaturado, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tal como ácido (C₁-C₄)-alquil-sulfónico o ácido aril-sulfónico no sustituidos o sustituidos (por ejemplo con un halógeno), tal como ácido metano-sulfónico o ácido p-tolueno-sulfónico. Entre los hidróxidos adecuados se incluyen hidróxidos inorgánicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio. Entre los alcoholes se incluyen los alcano-alcoholes de 1 a 12 átomos de carbono no sustituidos o sustituidos, por ejemplo con un halógeno.

20 *Enantiómeros y tautómeros*

En la totalidad de los aspectos de la presente invención comentados anteriormente, la invención incluye, en caso apropiado, la utilización de todos los enantiómeros y tautómeros de los compuestos de fórmula I. El experto en la materia reconocerá los compuestos que presentan propiedades ópticas (uno o más átomos de carbono quiral) o características tautoméricas. Los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes pueden aislarse/prepararse mediante procedimientos conocidos de la técnica.

Polimorfos

Además, la invención se refiere a los compuestos utilizados en la presente invención en las diversas formas cristalinas, formas polimórficas y (an)hidras de los mismos. Se encuentra bien establecido en la industria farmacéutica que pueden aislarse compuestos químicos en cualquiera de dichas formas variando ligeramente el procedimiento de purificación y/o la forma de aislamiento de los solventes utilizados en la preparación sintética de dichos compuestos.

Profármacos

Además, la invención incluye los compuestos utilizados en la presente invención en forma de profármaco. Dichos profármacos son generalmente compuestos de fórmula I en los que uno o más grupos apropiados han sido modificados de manera que resulta posible revertir la modificación al administrarlos en un sujeto humano o mamífero. Dicha reversión habitualmente la lleva a cabo un enzima presente naturalmente en dicho sujeto, aunque resulta posible administrar un segundo agente conjuntamente con dicho profármaco con el fin de que se realice la reversión *in vivo*. Entre los ejemplos de dichas modificaciones, se incluyen un éster (por ejemplo cualquiera de los indicados anteriormente), en los que la reversión puede ser llevada a cabo por una esterasa, etc. Otros sistemas similares son bien conocidos por los expertos en la materia.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también incluye la utilización de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. A este respecto, y en particular para la terapia en seres humanos, aunque los compuestos de la presente invención (incluyendo las sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden administrarse solos, generalmente se administran en mezcla con un portador, excipiente o diluyente farmacéutico seleccionado con respecto a la vía pretendida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

De esta manera, la presente invención también se refiere a la utilización de composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, conjuntamente con por lo menos un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

A título de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, los compuestos utilizados en la invención pueden mezclarse con cualquier ligante o ligantes, lubricante o lubricantes, agente o agentes de suspensión, agente o agentes de recubrimiento y/o agente o agentes solubilizantes adecuados. Pueden encontrarse ejemplos de dichos excipientes adecuados para las diversas formas diferentes de las composiciones farmacéuticas indicadas en la presente memoria en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2a edición, 1994, editada por A. Wade y P.J. Weller.

Administración

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse para las vías de administración oral, rectal, vaginal, parenteral, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intrabronquial, subcutánea, intradérmica, intravenosa, nasal, bucal o sublingual.

Para la administración oral, se utilizan particularmente tabletas comprimidas, píldoras, tabletas, gélulas, gotas y cápsulas. Preferentemente, estas composiciones contienen entre 1 y 250 mg, y más preferentemente entre 10 y 100 mg, de ingrediente activo en cada dosis.

Otras formas de administración comprenden soluciones o emulsiones que pueden inyectarse por vía intravenosa, intraarterial, intratecal, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal o intramuscular, y que se preparan a partir de soluciones estériles o esterilizables. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden encontrarse en forma de supositorios, pesarios, suspensiones, emulsiones, lociones, pomadas, cremas, geles, pulverizaciones, soluciones o polvos de uso externo.

Unos medios alternativos de administración transdérmica es mediante la utilización de un parche dérmico. Por ejemplo, el ingrediente activo puede incorporarse en una crema que consiste de una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. El ingrediente activo también puede incorporarse, a una concentración de entre 1% y 10% en peso, en una pomada consistente de una base de cera blanca o de parafina blanda blanca conjuntamente con los estabilizadores o conservantes necesarios.

Las formas inyectables pueden contener entre 10 y 1.000 mg, preferentemente entre 10 y 250 mg, de ingrediente activo en cada dosis.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, es decir, en la forma de partes discretas que contienen una dosis unitaria, o en un múltiple o subunidad de una dosis unitaria.

Dosis

Un experto ordinario en la materia podrá determinar fácilmente una dosis apropiada de una de las composiciones actuales para administrar en un sujeto sin necesidad de experimentación excesiva. Típicamente un médico determinará la dosis real que resultará más adecuada para un paciente individual, y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis dadas a conocer en la presente invención son ejemplares del caso medio. Evidentemente pueden existir casos individuales que requieran intervalos de dosis más altos o más bajos, y estos casos se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

En una forma de realización ejemplificativa, se administran en el paciente una o más dosis de entre 10 y 150 mg/día para el tratamiento de un trastorno vírico.

Preferentemente, dicho compuesto de fórmula I se administra en una cantidad suficiente para inhibir la GSK3.

Todavía más preferentemente, dicho compuesto de fórmula I se administra en una cantidad suficiente para inhibir la GSK3 β .

Combinaciones

En una forma de realización particularmente preferente, el compuesto o compuestos de la invención se administran en combinación con uno o más agentes adicionales farmacológicamente activos. En estos casos, los compuestos de la invención pueden administrarse consecutivamente, simultáneamente o secuencialmente con uno o más agentes adicionales farmacológicamente activos.

Es conocido en la técnica que muchos fármacos resultan más efectivos cuando se utilizan combinadamente. En particular, la terapia de combinación resulta deseable con el fin de evitar un solapamiento de toxicidades mayores, de mecanismo de acción y de mecanismo o mecanismos de resistencia. Además, para la mayoría de fármacos también resulta deseable la administración a las dosis máximas toleradas de los mismos a intervalos de tiempo mínimos entre dosis. Las ventajas principales de la combinación de fármacos son que pueden promover efectos aditivos o posibles efectos sinérgicos debidos a interacciones bioquímicas y que además puede reducir la aparición de resistencias a fármacos que de otra manera hubieran respondido al tratamiento inicial con un solo agente.

Se han propuesto combinaciones beneficiosas mediante el estudio de la actividad farmacológica de los compuestos de ensayo con agentes conocidos o que se sospecha que resultan valiosos en el tratamiento de un trastorno particular. Este procedimiento también puede utilizarse para determinar el orden de administración de los agentes, es decir antes, simultáneamente o después de la administración.

A continuación, se describe la presente invención a título de ejemplo y haciendo referencia a las figuras adjuntas, en las que:

la figura 1 muestra la activación de la actividad celular de glucógeno sintasa por parte de los compuestos ejemplares [20] y [21] en las células HEK293 (parte superior), adipocitos de ratón 3T3 (parte intermedia) y miocitos de rata L6 (parte inferior), a partir de mediciones de la velocidad proporcional de reacción del enzima (la proporción entre las actividades a concentraciones de sustrato glucosa-6-fosfato de 0,1 y 10 mM).

La figura 2 muestra los niveles de glucosa en sangre (mmoles/l) frente al tiempo (minutos) para el compuesto [20] en ratas ZDF.

Ejemplos

La Tabla 1 muestra las estructuras y nombres químicos de los compuestos ejemplificados.

Ejemplo 1

3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se diluyó cianoacetato de etilo (10 ml, 94 mmoles) con AcOH (20 ml) y la solución se enfrió a -10°C (baño de hielo-MeOH). Se disolvió NaNO₂ (6,5 g, 94 mmoles) en H₂O (10 ml) y la solución se añadió gota a gota a lo largo de un periodo de 40 minutos, manteniendo la temperatura interna a <0°C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento. A continuación, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas adicionales. La mezcla se diluyó con AcOH (50 ml) y H₂O (50 ml). Se añadió pentano-2,4-diona (10,6 ml, 103 mmoles) y la mezcla se calentó hasta ~75°C. A dicha mezcla de reacción se añadieron polvos de Zn (6,9 g, 105 mmoles) en partes a lo largo de un periodo de 30 minutos a velocidad suficiente para mantener la temperatura interna a <90°C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos adicionales antes de verter en H₂O (1 litro). A partir de la mezcla de reacción, se separó mediante filtración el compuesto del título (3,67 g) en forma de un sólido blanquecino. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron (solución hipersalina) y se secaron (MgSO₄). El solvente se evaporó hasta formar un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía (100 g de SiO₂ eluido con 4:1 heptano/EtOAc), proporcionando una fracción adicional (4,41 g) de este producto en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento total: 72%).

4-acetil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se disolvió 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1,2 g, 10 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (15 ml) y se añadió AlCl₃ (2,93 g, 22 mmoles) en partes. El recipiente de reacción se purgó con N₂ y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota AcCl (0,71 ml, 10 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento y durante 3 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se refrescó mediante la adición lenta de HCl 2 M acuoso. Se ajustó la acidez de la mezcla a pH 6 aproximadamente mediante la adición de NaHCO₃. Tras la separación de la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron (H₂O, después solución hipersalina), se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Se evaporó el solvente, proporcionando el compuesto del título (1,42 g, 88%) en forma de sólido pardo pálido. RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,44 (s, 3H, CH₃), 2,45 (s, 3H, CH₃), 2,54 (s, 3H, CH₃), 8,75 (br. s, 1H, NH).

4-(3-dimetilamino-acriloil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se suspendió 4-acetil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1,38 g, 8,51 mmoles) en 1,1-bis-dimetilamino-3,3-dimetil-butan-2-ona (1,3 ml) y se calentó a 75°C durante 42 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (heptano/EtOAc), proporcionando el compuesto del título (1,2 g, 65%) en forma de sólido pardo pálido. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,31 (s, 3H, CH₃), 3,32 (s, 6H, CH₃), 5,22 (d, 1H, J=12,4 Hz, CH), 7,47 (d, 1H, J=12,4 Hz, CH), 11,96 (br. s, 1H, NH).

3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [1]

A una mezcla de 4-(3-dimetilamino-acriloil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (1,0 mmol, 0,22 g) y nitrato de 3-nitrofenil guanidina (1,5 mmoles, 0,36 g) en 2-metoxietanol (5 ml) se añadió K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo N₂ durante 18 horas. El solvente se evaporó hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/heptano 1:2), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. P.f.: 258°C-259°C. MS : [M+H]⁺=336,1 (C₁₇H₁₄N₆O₂ requiere 334,3). RMN-¹H (CD₃OD) δ: 2,39 (s, 3H, CH₃), 2,49 (s, 3H, CH₃), 6,94 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H), 7,50 (t, 1H, J=8,3 Hz, Ph-H), 7,81 (m, 1H, Ph-H), 7,94 (m, 1H, Ph-H), 8,45 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H), 8,94 (t, 1H, J=2,2 Hz, Ph-H).

Se prepararon los compuestos siguientes de una manera análoga a la descrita anteriormente:

ES 2 300 617 T3

4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [2]

EM: $[M+H]^+ = 307,7$ ($C_{17}H_{14}FN_5$ requiere 307,3). RMN- 1H (DMSO- d_6) δ : 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,40 (s, 3H, CH_3), 6,84 (d, 1H, $J=5,0$ Hz, pirimidinil-H), 7,00 (m, 2H, Ph-H), 7,73 (m, 2H, Ph-H), 8,40 (d, 1H, $J=5,5$ Hz, pirimidinil-H), 9,46 (s, 1H, NH), 12,19 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [3]

P.f.: 272°C a 276°C. MS : $[M+H]^+ = 305,8$ ($C_{17}H_{15}N_5O$ requiere 305,3). RMN- 1H (CD_3OD) δ : 2,33 (s, 3H, CH_3), 2,41 (s, 3H, CH_3), 6,74-6,56 (m, 3H, pirimidinil-H/Ph-H), 7,36 (d, 2H, $J=8,5$ Hz, Ph-H), 8,25 (d, 1H, $J=5,4$ Hz, pirimidinil-H).

3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [4]

P.f.: 195,6°C a 198,9°C. MS : $[M+H]^+ = 357,7$ ($C_{18}H_{14}F_3N_5$ requiere 357,3). RMN- 1H ($CDCl_3$) δ : 2,33 (s, 3H, CH_3), 2,44 (s, 3H, CH_3), 6,75 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,20 (br. s, 1H, NH), 7,50 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, Ph-H), 7,71 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, Ph-H), 8,39 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 8,40 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [5]

P.f.: 178,3°C a 181,2°C. MS : $[M+H]^+ = 416,6$ ($C_{18}H_{14}IN_5$ requiere 415,2). RMN- 1H ($CDCl_3$) δ : 2,39 (s, 3H, CH_3), 2,49 (s, 3H, CH_3), 6,76 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,10 (br. s, 1H, NH), 7,44 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, Ph-H), 7,61 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, Ph-H), 8,42 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 8,45 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [6]

P.f.: 247°C a 250°C. MS : $[M+H]^+ = 305,8$ ($C_{17}H_{15}N_5O$ requiere 305,3). RMN- 1H (DMSO- d_6) δ : 2,31 (s, 3H, CH_3), 2,41 (s, 3H, CH_3), 6,33 (m, 1H, Ph-H), 6,82 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,01 (t, 1H, $J=8,1$ Hz, Ph-H), 7,11 (m, 1H, Ph-H), 7,33 (t, 1H, $J=2,1$ Hz, Ph-H), 8,40 (d, 1H, $J=5,4$ Hz, pirimidinil-H), 9,18 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 12,20 (br. s, 1H, NH).

3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [7]

P.f.: 233°C a 237°C. MS : $[M+H]^+ = 350,0$ ($C_{18}H_{16}N_6O_2$ requiere 348,6). RMN- 1H (DMSO- d_6) δ : 2,31 (s, 3H, CH_3), 2,42 (s, 3H, CH_3), 2,44 (s, 3H, CH_3), 6,92 (d, 1H, $J=5,4$ Hz, pirimidinil-H), 7,39 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, Ph-H), 7,87 (dd, 1H, $J=8,1$, 1,7 Hz, Ph-H), 8,48 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 8,63 (d, 1H, $J=1,7$ Hz, Ph-H), 9,87 (s, 1H, NH), 12,21 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [8]

P.f.: 189,5°C a 191,7°C. MS : $[M+H]^+ = 431,5$ ($C_{18}H_{16}IN_5$ requiere 429,6). RMN- 1H (DMSO- d_6) δ : 2,29 (s, 3H, CH_3), 2,32 (s, 3H, CH_3), 2,43 (s, 3H, CH_3), 6,85 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,20 (d, 1H, $J=8,1$ Hz, Ph-H), 7,57 (m, 1H, Ph-H), 8,41-8,43 (m, 2H, Ph-H, pirimidinil-H), 9,48 (s, 1H, NH), 12,20 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [9]

P.f.: 194,2°C a 197,9°C. MS : $[M+H]^+ = 338,0$ ($C_{18}H_{16}ClN_5$ requiere 337,8). RMN- 1H (DMSO- d_6) δ : 2,27 (s, 3H, CH_3), 2,31 (s, 3H, CH_3), 2,41 (s, 3H, CH_3), 6,86 (d, 1H, $J=5,4$ Hz, pirimidinil-H), 7,28 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, Ph-H), 7,61 (dd, 1H, $J=8,8$, 2,4 Hz, Ph-H), 7,73 (d, 1H, $J=2,7$ Hz, Ph-H), 8,43 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 9,51 (s, 1H, NH), 12,21 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [10]

P.f.: 221°C a 225°C. MS : $[M+H]^+ = 320,9$ ($C_{18}H_{17}N_5O$ requiere 319,4). RMN- 1H (DMSO- d_6) δ : 2,03 (s, 3H, CH_3), 2,29 (s, 3H, CH_3), 2,40 (s, 3H, CH_3), 6,78 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 6,89 (d, 1H, $J=8,1$ Hz, Ph-H), 7,02 (dd, 1H, $J=8,3$, 1,7 Hz, Ph-H), 7,29 (d, 1H, $J=0,7$ Hz, Ph-H), 8,37 (d, 1H, $J=4,9$ Hz, pirimidinil-H), 9,08 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 12,17 (br. s, 1H, NH).

ES 2 300 617 T3

4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [11]

P.f.: 161,3°C a 164,1°C. MS: $[M+H]^+ = 321,6$ ($C_{18}H_{16}FN_5$ requiere 321,4). RMN- 1H (DMSO- d_6) δ : 2,19 (s, 3H, CH_3), 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,42 (s, 3H, CH_3), 6,82 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,03 (t, 1H, $J=9,3$ Hz, Ph-H), 7,53 (m, 1H, Ph-H), 7,61 (dd, 1H, $J=7,1, 2,4$ Hz, Ph-H), 8,39 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 9,36 (s, 1H, NH), 12,20 (br. s, 1H, NH).

4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [12]

P.f.: 190,6°C a 193,7°C. MS: $[M+H]^+ = 334,7$ ($C_{19}H_{20}N_6$ requiere 332,4). RMN- 1H (CDCl $_3$) δ : 2,36 (s, 3H, CH_3), 2,46 (s, 3H, CH_3), 2,94 (br. s, 6H, CH_3), 6,66 (d, 1H, $J=5,6$ Hz, pirimidinil-H), 6,79-6,80 (m, 2H, Ph-H), 7,05 (br. s, 1H, NH), 7,40-7,43 (m, 2H, Ph-H), 8,34 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 8,52 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 2

Amida de ácido 4-(3-dimetilamino-acrilóil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico

Se disolvió parcialmente 1-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-etanona (1,1 g, 10 mmoles) en una solución 2 M de NH_3 en MeOH y se añadió gota a gota H_2O_2 (10 ml de una solución al 27% p/p en H_2O) a lo largo de un periodo de 40 minutos a velocidad suficiente para mantener la temperatura interna a $\leq 30^\circ C$. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El sólido blanco suspendido resultante se filtró y se recrystalizó a partir de EtOAc, proporcionando amida de ácido 4-acetil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (1,06 g). Se suspendió una alícuota (720 mg, 4 mmoles) en 1,1-bis-dimetilamino-3,3-dimetil-bután-2-ona (2 ml, 9,6 mmoles) en un matraz lavado con N_2 y calentado a $75^\circ C$ durante 48 horas. La mezcla cruda se enfrió y se purificó mediante cromatografía en SiO_2 (elución en gradiente de EtOAc/MeOH). Se obtuvo el compuesto del título (449 mg) en forma de un sólido pardo. RMN- 1H (DMSO- d_6) δ : 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,46 (s, 3H, CH_3), 2,90 (br. s, 2H, NH), 3,09 (s, 3H, CH_3), 3,13 (s, 3H, CH_3), 5,23 (d, 1H, $J=12,4$ Hz, CH), 7,38 (d, 1H, $J=12,7$ Hz, CH), 10,97 (br. s, 1H, NH).

Amida de ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico [13]

Se disolvieron parcialmente en 2-metoxietanol (5 ml), amida de ácido 4-(3-dimetilamino-acrilóil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (100 mg, 0,43 mmoles), nitrato de 4-fluorofenilguanidina (139 mg, 0,65 mmoles) y K_2CO_3 (94 mg, 0,68 mmoles) y se calentó a $120^\circ C$ durante 18 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en SiO_2 (elución en gradiente de EtOAc/MeOH). El producto crudo se trituró en iPr_2O , proporcionando el compuesto del título (31 mg) en forma de un sólido pardo. P.f.: $93,5^\circ C$ a $96,8^\circ C$. MS: $[M+H]^+ = 326,9$ ($C_{17}H_{16}FN_5O$ requiere 325,3). RMN- 1H (DMSO- d_6) δ : 2,36 (s, 3H, CH_3), 2,39 (s, 3H, CH_3), 6,79 (d, 1H, $J=5,4$ Hz, pirimidinil-H), 6,92 (br. s, 2H, NH), 7,07 (t, 2H, $J=8,5$ Hz, Ph-H), 7,76-7,78 (m, 2H, Ph-H), 8,36 (d, 1H, $J=5,4$ Hz, pirimidinil-H), 9,41 (s, 1H, NH), 11,24 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 3

3-dimetilamino-1-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-propenona

Se añadió gota a gota HNO_3 (0,28 ml de una solución acuosa al 69% p/v, 4,37 mmoles) a Ac_2O (5 ml) a temperatura ambiente, manteniendo la temperatura interna a $\leq 25^\circ C$. La mezcla nitrante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de enfriarla a $-40^\circ C$. Se disolvió 1-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-etanona (500 mg, 3,64 mmoles) en Ac_2O (6 ml) y se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura interna a $\leq 30^\circ C$. La mezcla se agitó a $-40^\circ C$ durante 30 minutos, después a $-10^\circ C$ durante 30 minutos adicionales. La mezcla se vertió en hielo-agua (50 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron (solución hipersalina), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron *in vacuo*, proporcionando un sólido marrón oscuro. Éste se recrystalizó a partir de MeOH, proporcionando 1-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-etanona (158 mg). Se suspendió una alícuota (150 mg, 0,82 mmoles) en 1,1-bis-dimetilamino-3,3-dimetil-bután-2-ona (0,42 ml, 2,02 mmoles) en un matraz lavado con N_2 y se calentó a $70^\circ C$ durante 18 horas. La mezcla se trituró en EtOAc, proporcionando el compuesto del título (119 mg) en forma de un sólido marrón. RMN- 1H (DMSO- d_6) δ : 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,40 (s, 3H, CH_3), 2,80 (br. s, 3H, CH_3), 3,07 (br. s, 3H, CH_3), 5,19 (d, 1H, $J=12,7$ Hz, CH), 7,45 (d, 1H, $J=12,4$ Hz, CH), 12,76 (br. s, 1H, NH).

[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [14]

Se disolvieron parcialmente en 2-metoxietanol, 3-dimetilamino-1-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-propenona (110 mg, 0,46 mmoles), nitrato de 4-fluorofenil-guanidina (150 mg, 0,7 mmoles) y K_2CO_3 (193 mg, 1,4 mmoles) y se calentó a $120^\circ C$ durante 18 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en SiO_2 (elución en gradiente de heptano/EtOAc). El producto crudo se trituró en iPr_2O , proporcionando el compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido naranja pálido. P.f.: $166,3^\circ C$ a $170,1^\circ C$. MS: $[M+H]^+ = 329,3$ ($C_{16}H_{14}FN_5O_2$ requiere 327,3). RMN- 1H (DMSO- d_6) δ : 2,49 (s, 3H, CH_3), 2,59 (s, 3H, CH_3), 6,73 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 7,04 (t, 2H, $J=8,8$ Hz, Ph-H), 7,07 (br. s, 1H, NH), 7,55-7,58 (m, 2H, Ph-H), 8,44 (d, 1H, $J=5,1$ Hz, pirimidinil-H), 9,40 (br. s, 1H, NH).

ES 2 300 617 T3

Se preparó el compuesto siguiente de manera análoga:

N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1*H*-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-*N*',*N*'-dimetil-benceno-1,4-diamina [15]

P.f.: 265°C a 268°C. MS : [M+H]⁺=353,0 (C₁₈H₂₀N₆O₂ requiere 352,4). RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,39 (s, 3H, CH₃), 2,48 (br. s, 6H, CH₃), 2,82 (s, 3H, CH₃), 6,69 (d, 2H, J=9,0 Hz, Ph-H), 6,74 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H), 7,50 (d, 2H, J=9,0 Hz, Ph-H), 8,38 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H), 9,18 (s, 1H, NH), 13,00 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 4

[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [16]

Se disolvió [4-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina (80 mg, 0,28 mmoles) en THF (4 ml) y se enfrió hasta -50°C. Se disolvió N-bromosuccinimida (55 mg, 0,31 mmoles) en THF (2 ml) y se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura interna a ≤-40°C. El residuo se trató con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron (solución hipersalina), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (elución en gradiente de heptano/EtOAc), proporcionando el compuesto del título (19 mg) en forma de un sólido naranja tras la recristalización a partir de iPr₂O. P.f.: 181,4°C a 183,3°C. MS : [M+H]⁺=362,9 (C₁₆H₁₄BrFN₄ requiere 361,2). RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,10 (s, 3H, CH₃), 2,36 (s, 3H, CH₃), 6,56 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H), 6,97 (t, 2H, J=8,3 Hz, Ph-H), 7,00 (br. s, 1H, NH), 7,79-7,52 (m, 2H, Ph-H), 8,85 (br. s, 1H, NH), 8,26 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H).

El compuesto siguiente se preparó de manera análoga:

[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina [17]

P.f.: 198,1°C a 203°C. MS : [M+H]⁺=389,3 (C₁₆H₁₄BrN₅O₄ requiere 361,2). RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,49 (s, 3H, CH₃), 2,59 (s, 3H, CH₃), 6,73 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H), 7,04 (t, 2H, J=8,8 Hz, Ph-H), 7,57 (m, 2H, Ph-H), 7,90 (br. s, 1H, NH), 8,44 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H), 9,40 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 5

[4-(5-cloro-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [18]

Se disolvió [4-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina (80 mg, 0,28 mmoles) en THF (4 ml) y se enfrió hasta -60°C. Se disolvió N-clorosuccinimida (41 mg, 0,38 mmoles) en THF (2 ml) y se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura interna a ≤-50°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento, evaporando después *in vacuo*. El residuo se trató con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron (solución hipersalina), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (elución en gradiente de heptano/EtOAc), proporcionando el compuesto del título (37 mg) en forma de un sólido naranja tras la recristalización a partir de iPr₂O. P.f.: 200°C a 203°C. MS: [M+H]⁺=317,7 (C₁₆H₁₄ClFN₄ requiere 316,8). RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,17 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 6,77 (d, 1H, J=5,9 Hz, pirimidinil-H), 7,02-7,06 (m, 3H, Ph-H, NH), 7,54-7,56 (m, 2H, Ph-H), 7,95 (br. s, 1H, NH), 8,25 (d, 1H, J=5,4 Hz, pirimidinil-H).

Ejemplo 6

[4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [19]

Se diluyó dimetilamina (40 μl, 0,31 mmoles) con metanol (0,5 ml) y se añadió formaldehído (30 μl de una solución acuosa al 37% p/p, 0,37 mmoles). Se añadió [4-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina (87 mg, 0,31 mmoles) en partes pequeñas y la mezcla se calentó hasta el reflujo. Tras 1,5 horas, la mezcla se diluyó con H₂O (10 ml). El precipitado resultante se filtró y se trituró en HCl aq. 2 M. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con NaOH aq. 2 M. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron (solución hipersalina), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (elución en gradiente de heptano/EtOAc), proporcionando el compuesto del título (36 mg) en forma de un sólido naranja tras la recristalización a partir de iPr₂O. P.f.: 88,4°C a 91,6°C. MS : [M+H]⁺=340,6 (C₁₉H₂₂FN₅ requiere 339,4). RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,18 (s, 3H, CH₃), 2,56 (s, 6H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 3,38 (s, 2H, CH₂), 6,75 (d, 1H, J=5,4 Hz, pirimidinil-H), 7,00 (t, 2H, J=8,6 Hz, Ph-H), 7,13 (br. s, 1H, NH), 7,56-7,59 (m, 2H, Ph-H), 8,31 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H), 8,55 (br. s, 1H, NH).

ES 2 300 617 T3

Ejemplo 7

4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [20]

Se obtuvo mediante reacción de 4-(3-dimetilamino-acriloil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo y nitrato de N-(4-dimetilamino-3-nitro-fenil)-guanidina. El producto crudo se recrystalizó a partir de PhMe (21%) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (CD₃OD) δ: 2,38 (s, 3H, CH₃), 2,51 (s, 3H, CH₃), 2,86 (s, 6H, CH₃), 6,76 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H), 7,02 (s, 1H, Ph-H), 7,04 (m, 1H, Ph-H), 7,49 (m, 1H, Ph-H), 8,29 (d, 1H, J=2,7 Hz, Ph-H), 8,40 (d, 1H, J=5,4 Hz, pirimidinil-H), 8,94 (t, 1H, J=2,2 Hz, Ph-H). MS m/z 378,71 (M+H)⁺ (C₁₉H₁₉N₇O₂ requiere 377,40).

Ejemplo 8

N¹-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N¹,N¹-dimetil-2-nitro-benceno-1,4-diamina [21]

Se preparó mediante reacción de 3-dimetilamino-1-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-propenona y nitrato de N-(4-dimetilamino-3-nitro-fenil)-guanidina. RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,52 (s, 3H, CH₃), 2,59 (s, 3H, CH₃), 2,87 (s, 6H, CH₃), 6,76 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H), 7,05 (m, 2H, Ph-H y NH), 7,48 (m, 1H, Ph-H), 8,32 (br. s, 1H, Ph-H), 8,44 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H).

Ejemplo 9

4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [22]

Este compuesto se preparó según los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 1. P.f.: 177,7°C a 179,9°C. MS: [M+H]⁺=322,5 (C₁₈H₁₆FN₅ requiere 321,3). RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,15 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃), 6,86 (d, 1H, J=5,1 Hz, pirimidinil-H), 7,13 (t, 1H, J=9,0 Hz, Ph-H), 7,36 (dd, 1H, J=8,1, 1,7 Hz, Ph-H), 7,75 (dd, 1H, J=12,9, 1,5 Hz, Ph-H), 8,43 (d, 1H, J=5,4 Hz, pirimidinil-H), 9,56 (s, 1H, NH), 12,21 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 10

5-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [34]

A una solución enfriada con hielo de tiocianato de potasio (5,67 g, 58 mmoles) en Me₂CO (45 ml) se añadió gota a gota 3-cloro-pentano-2,4-diona (6,95 ml, 58 mmoles). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas adicionales. El solvente se evaporó hasta la sequedad. El residuo se disolvió en EtOH (30 ml) y se añadió HCl (aq. concentrado, 15 ml). La mezcla se calentó hasta el reflujo durante 14 horas. Se concentró y se recogió el precipitado, se lavó con MeOH frío y después Et₂O, proporcionando 9,1 g de un sólido pálido. Este compuesto se trató con N-N-dimetilformamida dimetilacetal (13 ml) a una temperatura de entre 100°C y 110°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (EtOAc/PE), proporcionando 5-(3-dimetilamino-acriloil)-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona. RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,50 (s, 3H, CH₃), 3,07 (s, 3H, CH₃), 3,21 (s, 6H, CH₃), 5,09 (d, 1H, J=12,0 Hz, CH), 7,59 (d, 1H, J=12,0 Hz, CH).

Se trató una solución de 5-(3-dimetilamino-acriloil)-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona (0,23 g, 1,0 mmol) en 2-metoxi-etanol (3 ml) con nitrato de N-(4-hidroxi-fenil)-guanidina (0,42 g, 2,0 mmoles). Tras someter a reflujo durante 20 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (EtOAc). La recrystalización a partir de EtOAc proporcionó el compuesto del título (25 mg) en forma de cristales marrones. HPLC-RP anal.: t_R=11,8 minutos (0 a 60% MeCN en CF₃COOH aq. al 0,1% a lo largo de 20 minutos, 1 ml/minuto, pureza > 95%). RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,52 (s, 3H, CH₃), 3,27 (s, 3H, CH₃), 6,68 (d, 2H, J=8,9 Hz, Ph-H), 6,81 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 7,44 (d, 2H, J=8,9 Hz, Ph-H), 8,34 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 9,12 (br. s, 1H, OH/NH), 9,24 (br. s, 1H, NH/OH).

Los compuestos siguientes se prepararon de manera similar a los procedimientos descritos anteriormente:

5-[2-(4-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [23]

Sólido amarillo pálido; RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,55 (s, 3H, CH₃), 3,29 (s, 3H, CH₃), 6,97 (d, 1H, J=5,0 Hz, pirimidinil-H), 7,32 (d, 2H, J=8,5 Hz, Ph-H), 7,76 (d, 2H, J=9,0 Hz, Ph-H), 8,44 (d, 1H, J=5,0 Hz, pirimidinil-H), 9,75 (br. s, 1H, NH).

5-[2-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [24]

Sólido amarillo pálido; RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,54 (s, 3H, CH₃), 3,28 (s, 3H, CH₃), 3,71 (s, 3H, CH₃), 6,86 (m, 3H, pirimidinil-H y Ph-H), 7,59 (d, 2H, J=9,0 Hz, Ph-H), 8,37 (d, 1H, J=5,0 Hz, pirimidinil-H), 9,39 (br. s, 1H, NH).

ES 2 300 617 T3

5-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [25]

Sólido amarillo pálido; HPLC-RP anal.: t_R =15,4 minutos (0 a 60% MeCN en solución acuosa al 0,1% de VF₃COOH a lo largo de 20 minutos, 1 ml/min, pureza > 95%). RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 2,55 (s, 3H, CH₃), 3,26 (s, 3H, CH₃), 6,36 (m, 1H, Ph-H), 6,90 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 7,03 (t, 1H, J=8,5 Hz, Ph-H), 7,16 (m, 1H, Ph-H), 7,22 (s, 1H, Ph-H), 8,40 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 9,39 (br. s, 1H, NH).

5-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [26]

Sólido amarillo; HPLC-RP anal.: t_R =19,6 minutos (0 a 60% MeCN en solución acuosa al 0,1% de CF₃COOH a lo largo de 20 minutos, 1 ml/minuto, pureza > 95%). RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 2,83 (s, 3H, CH₃), 2,90 (s, 6H, CH₃), 3,08 (s, 3H, CH₃), 6,73 (m, 2H, Ph-H), 6,81 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 7,03 (m, 1H, Ph-H), 7,50 (m, 1H, Ph-H), 8,32 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 9,24 (br. s, 1H, NH).

5-[2-(4-fluoro-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [28]

Sólido marrón; RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,81 (s, 3H, CH₃), 6,36 (m, 1H, Ph-H), 6,91 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 7,31 (m, 1H, Ph-H), 8,33 (m, 1H, Ph-H), 8,48 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 8,52 y 9,68 (br. s, 1H, NH).

3,4-dimetil-5-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [32]

Cristales marrones. HPLC-RP anal.: t_R =17,8 minutos (0 a 60% MeCN en solución acuosa al 0,1% de CF₃COOH a lo largo de 20 minutos, 1 ml/minuto, pureza > 97%). RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 2,42 (s, 3H, CH₃), 3,16 (s, 3H, CH₃), 6,92 (d, 1H, J=5,0 Hz, pirimidinil-H), 7,42 (d, 1H, J=8,0 Hz, Ph-H), 7,65 (m, 1H, Ph-H), 7,88 (m, 1H, Ph-H), 8,37 (d, 1H, J=5,0 Hz, pirimidinil-H), 8,72 (br. s, 1H, NH).

5-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [33]

Sólido gris; RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 2,92 (s, 3H, CH₃), 3,67 (s, 3H, CH₃), 7,32 (d, 1H, J=5,0 Hz, pirimidinil-H), 7,51 (m, 2H, Ph-H), 8,11 (m, 2H, Ph-H), 8,80 (d, 1H, J=5,0 Hz, pirimidinil-H).

3,4-dimetil-5-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [36]

Sólido amarillo; RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 2,44 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 3,27 (s, 3H, CH₃), 7,03 (d, 1H, J=5,0 Hz, pirimidinil-H), 7,40 (t, 1H, J=8,5 Hz, Ph-H), 7,84 (m, 1H, Ph-H), 8,48 (d, 1H, J=5,0 Hz, pirimidinil-H), 8,59 (s, 1H, Ph-H), 9,99 (br. s, 1H, NH).

5-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [37]

Sólido gris; RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃), 3,26 (s, 3H, CH₃), 6,92 (d, 1H, J=5,0 Hz, pirimidinil-H), 7,04 (t, 1H, J=9,0 Hz, Ph-H), 7,48 (m, 1H, Ph-H), 7,68 (m, 1H, Ph-H), 8,40 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 9,54 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 11

Etil éster de ácido 2-cloro-4-guanidino-benzoico

Se trató una solución de ácido 2-cloro-4-fenilguanidino-benzoico (1,17 g, 4,0 mmoles) en EtOH absoluto (4 ml) con H₂SO₄ conc. (1 ml). Tras someter a reflujo durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo-agua (5 ml). Esta solución se trató con solución de amonio (1 ml). Los precipitados resultantes se recogieron y se lavaron con Et₂O, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,31 (t, 3H, J=7,1 Hz, CH₃), 4,31 (m, 2H, CH₂), 7,29 (m, 1H, Ph-H), 7,43 (s, 1H, Ph-H), 7,68 (br. s, 2H, NH₂) y 7,85 (m, 1H, Ph-H).

Etil éster de ácido 2-cloro-4-[4-(4-metil-2-metilamino-tiazol-5-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico [29]

Se trató con NaOH (80 mg) una mezcla de etil éster de ácido 2-cloro-4-guanidino-benzoico (0,76 g, 3,0 mmoles) y 3-dimetilamino-1-(4-metil-2-metilamino-tiazol-5-il)-propenona (0,43 g, 2,0 mmoles) en 2-metoxietanol (5 ml). Tras someter a reflujo durante 24 horas, la mezcla de reacción se concentró. Los precipitados resultantes se recogieron y se recrystalizaron a partir de MeOH, proporcionando el compuesto del título (149 mg) en forma de un sólido gris. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,35 (t, 3H, J=7,1 Hz, CH₃), 4,36 (m, 2H, CH₂), 6,94 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 7,41-7,51 (m, 2H, Ph-H), 7,90 (s, 1H, Ph-H), 9,36 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H) y 9,56 (br. s, 1H, NH).

Ejemplo 12

1-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-etanona

5 Se agitó y se enfrió en un baño de hielo una mezcla de tiourea (5,18 g, 0,068 moles) en MeOH seco (20 ml). Se añadió piridina (2 ml), seguido de 3-cloro-2,4-pentadiona (9,15 g, 0,068 moles) gota a gota. Tras completar la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 4 horas. Los precipitados se filtraron y se lavaron con EtOAc, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

10

N'-[5-(3-dimetilamino-acrilóil)-4-metil-tiazol-2-il]-N,N-dimetil-formamida

Se sometió a reflujo bajo N₂ durante 4 a 6 horas una solución de 1-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-etanona (3,35 g, 0,021 moles) en N,N-dimetilformamida dimetilacetal (10 ml). La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad.
 15 Se añadió EtOAc al residuo y los precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con EtOAc/PE (5:1, v/v), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja (50 a 79%). RMN-¹H (CDCl₃) δ: 2,64 (s, 3H, CH₃), 3,08 (s, 6H, CH₃), 3,11 (s, 6H, CH₃), 5,35 (d, 1H, J=12,2 Hz, CH), 7,67 (d, 1H, J=12,2 Hz, CH), 8,23 (s, 1H, N=CH). MS MALDI-TOF: [M+H]⁺=267,49 (C₁₂H₁₈N₆OS requiere 266,36).

20 *[4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina [30]*

Se trató con NaOH (0,33 g) una mezcla de N'-[5-(3-dimetilamino-acrilóil)-4-metil-tiazol-2-il]-N,N-dimetil-formamida (2,19 g, 8,2 mmoles) y nitrato de 3-nitrofenil-guanidina (2,00 g, 8,2 mmoles) en 2-metoxietanol (10 ml). Tras someter a reflujo bajo N₂ durante 20 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía
 25 en gel de sílice utilizando EtOAc/PE (7:1), eluyendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,95 g, 72%), que después se recrystalizó a partir de EtOAc/MeOH. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,13 (s, 3H, CH₃), 7,02 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 7,59 (m, 4H, Ph-H y NH₂), 7,82 (m, 1H, Ph-H), 8,16 (m, 1H, Ph-H), 8,44 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 8,86 (br. s, 1H, NH).

30 Ejemplo 13

[4-(2-cloro-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina [35]

Se enfrió en un baño de hielo una solución de [4-(2-metoxi-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina (0,71 g, 2,0 mmoles) en CHCl₃ (2 ml) y DMF (0,14 ml) y se trató con SOCl₂ (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y después se calentó bajo reflujo durante 1,56 horas. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en hielo-agua (3 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El solvente se evaporó y el residuo se recrystalizó a partir de CH₂Cl₂, proporcionando
 35 el compuesto del título (61 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

40

HPLC-RP anal.: t_R=22,7 minutos (0 a 60% MeCN en solución acuosa al 0,1% de CF₃COOH a lo largo de 20 minutos, 1 ml/minuto, pureza > 95%). RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,56 (s, 3H, CH₃), 6,61 (d, 1H, J=5,5 Hz, pirimidinil-H), 7,31 (t, 1H, J=8,2 Hz, Ph-H), 7,54 (m, 1H, Ph-H), 7,81 (m, 1H, Ph-H) y 8,32 (m, 2H, pirimidinil-H y Ph-H).

45 Ejemplo 14

4-acetil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se añadió lentamente isocianato de clorosulfonilo (1,60 ml, 18,38 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) a una suspensión
 50 de 1-(2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-etanona (1,87 g, 13,63 mmoles) en acetonitrilo anhidro (15 ml) y dimetilformamida (5,0 ml) a -5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, dejando después que se calentase hasta la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo de hielo/agua (100 ml) en acetato de etilo (4 x 100 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron, rindiendo un sólido marrón pálido que se recrystalizó a partir de éter dietílico, proporcionando el compuesto del título (1,52 g, 72%). RMN-¹H (d₆-DMSO) δ: 2,29 (3H, s, CH₃), 2,34 (3H, s, CH₃),
 55 2,41 (3H, s, COCH₃), 12,34 (1H, s, NH).

4-acetil-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se añadió una solución de 4-acetil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0,567 g, 3,5 moles) en tetrahidrofurano (5 ml) a una suspensión fría (0°C) de hidruro sódico (0,168 g, 7,0 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se añadió yoduro de metilo (350 µl, 5,25 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Tras enfriar, la reacción se refrescó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml), se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 ml), y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, proporcionando el compuesto
 65 del título en forma de un aceite amarillo (0,443 g, 72%) tras eliminar el solvente. RMN-¹H (d₆-DMSO) δ: 2,32 (3H, s, CH₃), 2,37 (3H, s, CH₃), 2,45 (3H, s, COCH₃), 3,58 (3H, s, NCH₃).

4-(3-dimetilamino-acriloil)-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se introdujo 4-acetil-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0,352 g, 2 mmoles) en terc-butoxibis(dimetilamino) metano (496 μ l, 2,40 mmoles) y se calentó a 75°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol (10 ml) y se concentró, rindiendo un aceite de color oscuro. Tras la adición de éter dietílico (20 ml), el producto sólido marrón oscuro (0,442 g, 95%) se recogió por filtración, proporcionando el compuesto del título. RMN-¹H (d₆-DMSO) δ : 2,20 (3H, s, CH₃), 2,32 (3H, s, CH₃), 2,80 y 3,07 (6H, s, N(CH₃)₂), 3,54 (3H, s, NCH₃), 5,17 (1H, d, C=CH, J=12,5 Hz), 7,45 (1H, d, C=CH, J=12,5 Hz).

4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [38]

Se agruparon 4-(3-dimetilamino-acriloil)-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0,115 g, 0,5 mmoles), nitrato de N-(4-dimetilamino-fenil)-guanidina (0,120 g, 0,5 mmoles) y carbonato potásico (0,139 g, 1,0 mmol) y se añadieron a 2-metoxietanol (4 ml), y la mezcla se calentó a 115°C durante 22 horas. Tras enfriar, las capas inorgánicas se separaron por filtración y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (53 mg, 31%). RMN-¹H (d₆-DMSO) δ : 2,27 (3H, s, CH₃), 2,42 (3H, s, CH₃), 2,83 (6H, s, N(CH₃)₂), 3,63 (3H, s, NCH₃), 6,68 (2H, d, ArH, J=8,8 Hz), 6,71 (1H, d, ArH, J=5,4 Hz), 7,51 (2H, d, ArH, J=8,8 Hz), 8,35 (1H, d, ArH, J=5,4 Hz), 9,11 (1H, s, NH). MS-ESI: m/z 347 (M⁺+1).

4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [39]

Se agruparon 4-(3-dimetilamino-acriloil)-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (0,115 g, 0,5 mmoles), nitrato de N-(4-dimetilamino-3-nitro-fenil)-guanidina (0,143 g, 0,5 mmoles) y carbonato potásico (0,139 g, 1,0 mmol) y se añadieron a 2-metoxietanol (4 ml) y la mezcla se calentó a 115°C durante 22 horas. Tras enfriar, se separaron por filtración las capas inorgánicas y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (76 mg, 39%). RMN-¹H (d₆-DMSO) δ : 2,29 (3H, s, CH₃), 2,43 (3H, s, CH₃), 2,74 (6H, s, N(CH₃)₂), 3,64 (3H, s, NCH₃), 6,84 (1H, d, ArH, J=4,9 Hz), 7,23 (1H, d, ArH, J=8,8 Hz), 7,78 (1H, dd, ArH, J=8,8, 2,9 Hz), 8,38 (1H, d, ArH, J=2,9 Hz), 8,45 (1H, d, ArH, J=4,9 Hz), 9,66 (1H, s, NH). MS-ESI: m/z 392 (M⁺+1).

Ejemplo 15

Ensayo de GSK-3 β quinasa

Se obtuvo GSK-3 de New England Biolabs (UK) Ltd., Hitchin, Herts. El enzima recombinante se aisló a partir de una cepa de *E. coli* que porta un clon que expresa GSK-3 β derivado de una biblioteca de ADNc de músculo esquelético de conejo [Wang, Q.M.; Fiol, C.J.; DePaoli-Roach, A.A.; Roach, P.J., J. Biol. Chem. 269:14566, 1994]. La inhibición de la función de GSK-3 se evaluó mediante medición de la fosforilación del fosfopéptido CREB KRREILSRPfosfoSYR en presencia de compuestos de ensayo. Utilizando un formado de ensayo de 96 pocillos, se incubó GSK3 (7,5 U) durante 30 minutos a 30°C en un volumen total de 25 μ l en MOPS 20 mM, pH 7,2, β -glicerofosfato 25 mM, EGTA 5 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₃ 1 mM, péptido CREB 40 μ M, MgCl₂ 15 mM y ATP 100 μ M (que contiene 0,25 μ Ci [γ -³²P]-ATP) en presencia de concentraciones variables de compuesto de ensayo. Las muestras se transfirieron a placas de filtros p81 de 96 pocillos (Whatman Polyfiltronics, Kent, UK) y las placas se lavaron 4 veces con 200 μ l/pocillo de solución acuosa de ácido ortofosfórico 75 mM. Se añadió a cada pocillo líquido de centelleo (50 μ l) y se determinó la radioactividad incorporada de cada muestra utilizando un contador de centelleo (TopCount, Packard Instruments, Pangbourne, Berks, UK).

Ensayos de CDK/ciclina quinasa

Se investigaron compuestos para su actividad inhibidora de CDK2/ciclina E, CDK2/ciclina A, CDK1/ciclina B y CDK4/ciclina D1. Se expresaron las quinasas recombinantes humanas dependientes de ciclina etiquetadas con His₆ CDK1/ciclina B1, CDK2/ciclina E, CDK2/ciclina A y CDK4 en células sf9 de insecto utilizando un sistema de expresión baculovirus. Se expresó ciclina D1 recombinante en *E. coli*. Se purificaron las proteínas mediante cromatografía de afinidad de quelatos metálicos hasta una homogeneidad superior al 90%. Se llevaron a cabo ensayos de quinasa en placas de 96 pocillos utilizando CDK/ciclinas recombinantes. Se llevaron a cabo ensayos en tampón de ensayo (β -glicerofosfato 25 mM, MOPS 20 mM, EGTA 5 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₃ 1 mM, pH 7,4) en el que se añadieron 2 a 4 μ g de enzima activo con sustratos apropiados (histona H1 purificada para CDK1 y CDK2, GST recombinante-proteína retinoblastoma (residuos 773 a 928 para CDK4). La reacción se inició mediante la adición de mezcla Mg/ATP (MgCl₂ 15 mM + 100 μ M de ATP con 30 a 50 kBq por pocillo de [γ -³²P]-ATP) y las mezclas se incubaron durante 10 a 45 minutos, según resultase necesario, a 30°C. Las reacciones se detuvieron sobre hielo, seguido de filtración a través de placas de filtro p81 o GF/C (para CDK4) (Whatman Polyfiltronics, Kent, UK). Tras lavar 3 veces con solución acuosa de ácido ortofosfórico 75 mM, las placas se secaron, se añadió líquido de centelleo y se midió la radioactividad incorporada en un contador de centelleo (TopCount, Packard Instruments, Pangbourne, Berks, UK). Los compuestos para los ensayos de quinasa se prepararon en forma de soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron hasta el 10% de DMSO en tampón de ensayo. Los datos se analizaron utilizando programas informáticos de ajuste de curvas (GraphPad Prism versión 3.00 para Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA) para determinar los valores de IC₅₀ (concentración de compuesto de ensayo que inhibe la actividad de quinasa en 50%).

Ejemplo 16

Diferenciación de los miocitos de rata L6 y los adipocitos de ratón 3T3

- 5 Se sembraron mioblastos de músculo esquelético de rata L6/G8.C5 a una densidad de $2,4 \times 10^5$ células por placa de 10 cm en suero de feto bovino (FCS) al 10% en DMEM con penicilina/estreptomicina. Al alcanzar el 90% de confluencia, se sustituyeron los medios por medios α MEM, se suplementó con FCS al 2% y penicilina/estreptomicina. Los medios se renovaron 48 horas y 4 a 7 días después se habían formado los miocitos.
- 10 Se sembraron preadipocitos 3T3-F442A de ratón a una densidad de 9×10^5 células por placa de 10 cm en FCS al 10% en DMEM que contenía penicilina/estreptomicina. Al alcanzar el 90% de confluencia, se suplementaron dichos medios con $1 \mu\text{g/ml}$ de insulina. Tras 3 a 5 días (cuando la mayoría de células se habían diferenciado), se extrajo la insulina y 4 días después las células se encontraban listas para la utilización.
- 15 *Ensayo de glucógeno sintasa (GS)*

- Se trataron células en placas de 10 cm (células 293 de riñón embrionario humano (HEK), miocitos de rata L6 o adipocitos de ratón 3T3) con concentraciones diferentes de inhibidores de GSK3 o vehículo DMSO durante 90 minutos. Se extrajeron los medios de incubación y las células se lavaron con solución salina helada tamponada con fosfato (PBS) previamente a la lisis sobre hielo en HEPES 50 mM, pH 7,5, EDTA 10 mM, NaF 100 mM, DTT 5 mM, cóctel inhibidor de proteasa (Sigma). Tras un ciclo de congelación/descongelación, las muestras se sonicaron durante 10 segundos y se centrifugaron a 15.000 g durante 10 minutos a 4°C. Los sobrenadantes de lisado se congelaron instantáneamente sobre nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C. Los lisados se sometieron a ensayo para actividad de glucógeno sintasa en tampón (Tris-HCl 50 mM, pH 7,8, EDTA 20 mM, NaF 25 mM, DTT 5 mM, glucógeno al 1%, UDP-glucosa 0,3 mM y $0,06 \mu\text{Ci}$ de [^{14}C]-UDP-glucosa en presencia de glucosa-6-fosfato 0,1 mM o 10 mM. La reacción se llevó a cabo durante 30 minutos a 30°C. Se transfirieron $70 \mu\text{l}$ de mezcla de reacción (volumen total: $90 \mu\text{l}$) a una placa de filtros GFC de 96 pocillos (fondo sellado con papel de aluminio) que contenía $140 \mu\text{l}$ de etanol al 96%. La placa GFC se incubó durante 1 hora sobre hielo y después se lavó con etanol al 66%. A cada pocillo se añadieron $100 \mu\text{l}$ de líquido de centelleo y se midió la radioactividad de las muestra utilizando un contador de centelleo (Topcount, HP). Los datos se expresan como factor de incremento de las proporciones de actividad de glucógeno sintasa respecto a las proporciones de las muestras de control.

- Se resume en la Tabla 2 la actividad biológica de los compuestos ejemplificados. En la figura 1 se muestra la activación de la actividad celular de glucógeno sintasa por parte de los compuestos de ejemplo [20] y [21].

- Los compuestos [20] y [21] incrementaron la actividad de glucógeno sintasa en células HEK293, en miocitos de rata y en adipocitos de ratón, medida como velocidad proporcional de reacción del enzima (la proporción entre las actividades a concentraciones de sustrato glucosa-6-fosfato de 0,1 y 10 mM). Ambos compuestos incrementaron la actividad de la GS de una manera dependiente de la dosis. A $1 \mu\text{M}$, ambos compuestos indujeron una activación de 2 y 4 veces de la GS en miocitos y adipocitos, respectivamente.

Ejemplo 18

Ensayo de tolerancia oral a la glucosa (OGTT)

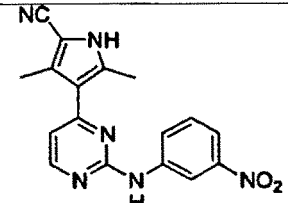
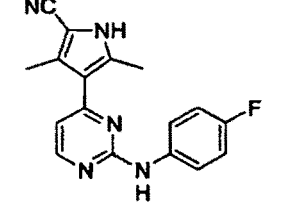
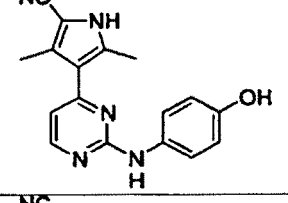
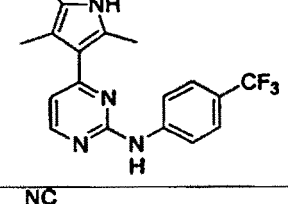
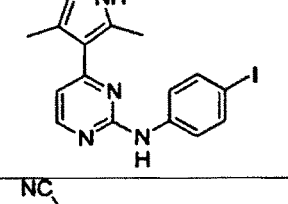
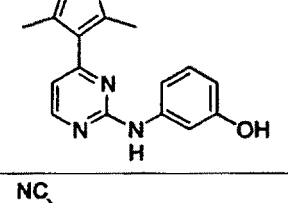
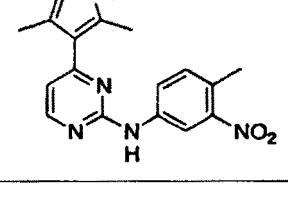
- 45 Para el OGTT, se utilizaron ratas fa/fa ZDF macho (Charles River, USA) de 10 a 11 semanas de edad. Tras 15 horas de ayuno, los animales recibieron dosis intravenosas de 5 mg/kg de compuesto de ensayo en vehículo de dosificación o 5 mg/kg de únicamente vehículo de dosificación (10% de DMSO, 90% de PEG-400) a -270 y -30 minutos. A los 0 minutos, las ratas recibieron 2 g/kg de glucosa mediante intubación oral. Se extrajeron muestras de plasma antes del ensayo y cada 15 minutos después del ensayo OGTT con el fin de determinar el nivel de glucosa en sangre. Se muestran los resultados en la fig. 2.

- El compuesto [20] mejoró la tolerancia a la glucosa en ratas ZDF de manera significativa. El compuesto [20] redujo el ABC reactivo y absoluto en 39% y 22%, respectivamente. Los niveles de insulina también bajaron tras el tratamiento con el compuesto [20], sugiriendo que el efecto de reducción de la glucosa se debe a la mejora de la resistencia a la insulina, y no al incremento del nivel de la misma. Lo anterior confirma el mecanismo de acción propuesto para los inhibidores de GSK3.

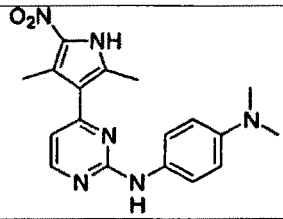
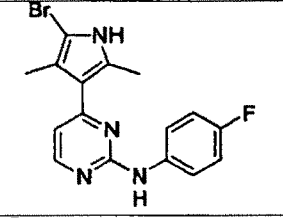
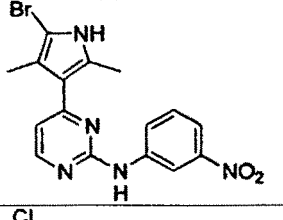
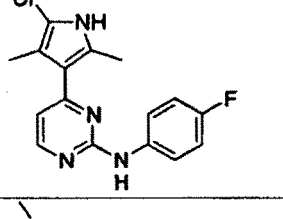
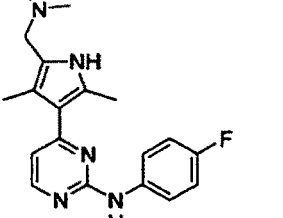
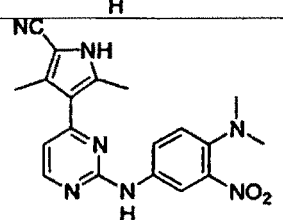
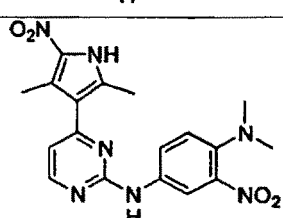
- Resultarán evidentes para el experto en la materia diversas modificaciones y variaciones de los procedimientos descritos de la invención sin apartarse por ello, del alcance y espíritu de la invención. Aunque la invención ha sido descrita haciendo referencia a las formas de realización preferidas específicas, las diversas modificaciones de los modos descritos para poner en práctica la invención que resultan evidentes para el experto en los campos de la química y afines, se pretende que se encuentran comprendidos dentro del alcance de la invención según las reivindicaciones siguientes.

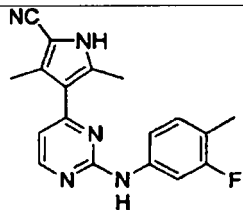
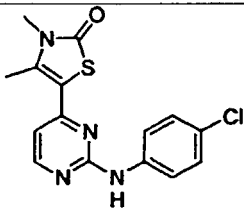
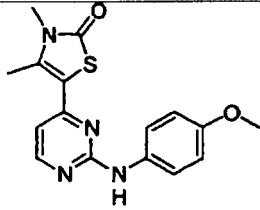
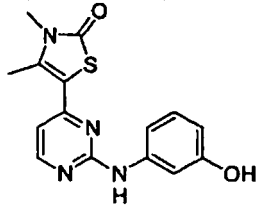
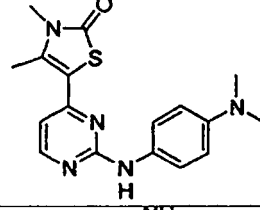
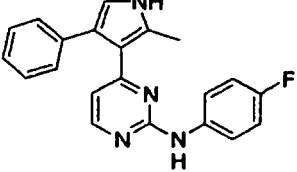
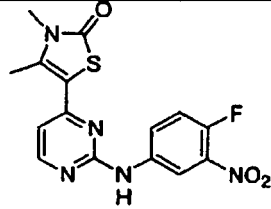
TABLA 1

Compuestos ejemplificados

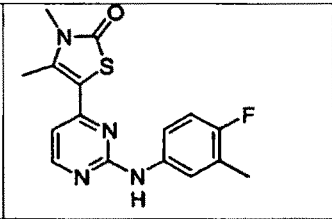
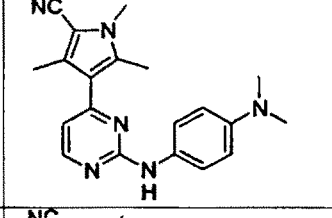
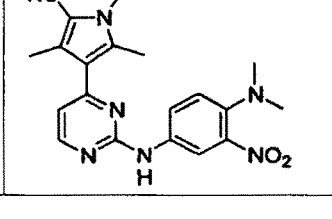
Número	Estructura	Nombre
1		3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidín-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
2		4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidín-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
3		4-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidín-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
4		3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidín-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo
5		4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidín-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
6		4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidín-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
7		3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidín-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo

8		4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)- pirimidín-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2- carbonitrilo
9		4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)- pirimidín-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2- carbonitrilo
10		4-[2-(3-hidroxi-4-metil-fenilamino)- pirimidín-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2- carbonitrilo
11		4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)- pirimidín-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2- carbonitrilo
12		4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)- pirimidín-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2- carbonitrilo
13		Amida de ácido 4-[2-(4-fluoro- fenilamino)-pirimidín-4-il]-3,5-dimetil-1H- pirrol-2-carboxílico
14		[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)- pirimidín-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina

15		N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)- pirimidin-2-il]-N',N'-dimetil-benceno-1,4- diamina
16		[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)- pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
17		[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)- pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina
18		[4-(5-cloro-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)- pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina
19		[4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H- pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)- amina
20		4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)- pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2- carbonitrilo
21		N ⁴ -[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)- pirimidin-2-il]-N ¹ ,N ¹ -dimetil-2-nitro- benceno-1,4-diamina

22		4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)- pirimidín-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2- carbonitrilo
23		5-[2-(4-cloro-fenilamino)-pirimidín-4-il]- 3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona
24		5-[2-(4-metoxi-fenilamino)-pirimidín-4-il]- 3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona
25		5-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidín-4-il]- 3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona
26		5-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)- pirimidín-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona
27		(4-fluoro-fenil)-[4-(2-metil-4-fenil-1H- pirrol-3-il)-pirimidín-2-il]-amina
28		5-[2-(4-fluoro-3-nitro-fenilamino)- pirimidín-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona

29		Etil éster de ácido 2-cloro-4-[4-(4-metil-2-metilamino-tiazol-5-il)-pirimidín-2-ilamino]-benzoico
30		[4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidín-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina
32		3,4-dimetil-5-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidín-4-il]-3H-tiazol-2-ona
33		5-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidín-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona
34		5-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidín-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona
35		[4-(5-cloro-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidín-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina
36		3,4-dimetil-5-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidín-4-il]-3H-tiazol-2-ona

37		5-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)- pirimidín-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona
38		4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)- pirimidín-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2- carbonitrilo
39		4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)- pirimidín-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2- carbonitrilo

ES 2 300 617 T3

TABLA 2

Actividad biológica de los compuestos ejemplificados

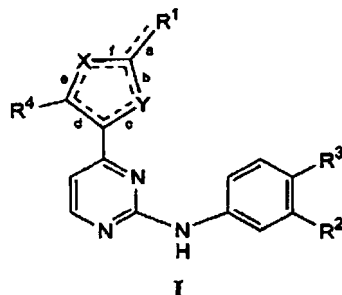
Compuesto n°	IC ₅₀ de inhibición de quinasa (µM)					Selectividad ^a	Factor de inducción de la actividad de GS ^b
	GSK3β	CDK2/E	CDK2/A	CDK1/B1	CDK4/D1		
1	0,21	0,03	n/d	n/d	0,25	0,1	3,0
2	0,15	0,09	n/d	n/d	0,39	0,6	4,0
3	0,19	0,09	n/d	n/d	0,14	0,4	1,6
4	2,4	0,18	n/d	n/d	2,5	0,1	n/d
5	1,5	0,55	n/d	n/d	1,1	0,4	n/d
6	0,16	0,04	n/d	n/d	0,10	0,2	3,9
7	0,04	0,39	n/d	n/d	0,58	11	3,0
8	1,8	0,86	n/d	n/d	0,98	0,5	n/d
9	3,4	1,0	n/d	n/d	4,0	0,3	n/d
10	0,28	0,15	n/d	n/d	0,32	0,5	n/d
11	0,29	0,05	n/d	n/d	0,36	0,2	2,8
12	1,2	0,54	n/d	n/d	0,37	0,5	1,2
13	0,05	0,22	n/d	n/d	0,19	4	2,3
14	0,80	0,06	n/d	n/d	0,22	0,1	n/d
15	0,95	0,96	n/d	n/d	1,0	1,0	n/d
16	3,2	0,55	n/d	n/d	3,0	0,2	n/d
17	0,28	0,37	n/d	n/d	4,0	1,3	n/d
18	2,5	0,73	n/d	n/d	3,6	0,3	n/d
19	14	0,14	n/d	n/d	4,5	0,01	n/d
20	0,005	0,15	0,10	0,05	0,16	30	2,4
21	0,04	0,14	0,25	0,30	1,02	3,5	3,3
22	0,34	0,76	n/d	n/d	2,07	2,2	2,8
23	0,03	0,29	0,74	1,96	2,9	10	n/d
24	1,1	0,76	0,70	0,97	1,1	0,7	n/d
25	0,04	0,09	0,09	0,51	1,1	2,3	n/d
26	0,64	1,5	0,75	2,47	0,95	2,4	n/d
27	0,50	>50	n/d	n/d	n/d	>100	1,8
28	0,002	0,17	0,08	1,03	1,8	85	n/d
29	0,37	0,10	n/d	n/d	n/d	0,3	n/d
30	0,22	0,0002	n/d	n/d	0,41	0,001	n/d
32	0,0007	0,06	n/d	n/d	0,23	86	5,4
33	0,02	0,12	n/d	n/d	1,12	6,7	n/d
34	0,09	0,05	n/d	n/d	0,60	0,5	1,8
35	0,0007	0,01	n/d	n/d	0,58	13	n/d
36	0,03	0,11	n/d	0,20	n/d	4,5	3,0
37	0,05	0,13	n/d	1,10	n/d	2,7	3,5
38	0,12	1,1	0,93	2,8	1,3	9,2	1,3
39	0,019	0,16	0,22	0,18	1,4	8,4	3,0

^aIC₅₀ (CDK2/E)/IC₅₀ (GSK3β)

^bEn células HEK293 a [compuesto]=5 µM

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que:

(A) uno de entre X e Y es S, siendo el otro, N, o

uno de entre X e Y es NH o N-R⁵, siendo el otro C-R⁶,

“a” es un enlace sencillo,

“b”, “c”, “d”, “e” y “f” son enlaces sencillos o dobles de manera que forman un anillo heteroarilo,

R¹ es R⁷ con la condición de que R¹ no sea H ni Me, o

(B) uno de entre X e Y es S, siendo el otro NH o N-R⁵,

“a” y “d” son, cada uno, enlaces dobles,

“b”, “c”, “e” y “f” son, cada uno, enlaces sencillos,

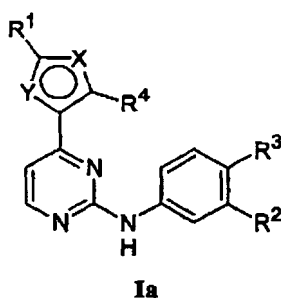
R¹ es oxo, y

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, H o R⁷,

R⁷ es un grupo (CH₂)_n-R⁸, en el que n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y en el que R⁸ se selecciona de entre alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-heterocicloalquilo, CO-alquilo, CO-arilo, CO-heteroarilo, CO-heterocicloalquilo, COO-alquilo, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, N(alquilo)₂, NH-heteroarilo, NH-heterocicloalquilo, COOH, CONH₂, CONH-alquilo, CON(alquilo)₂, CONH-arilo, CONH-heteroarilo, CONH-heterocicloalquilo, SO₃H, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, SO₂-heteroarilo, SO₂-heterocicloalquilo, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo, SO₂N(alquilo)₂, SO₂NH-arilo, SO₂NH-heteroarilo o SO₂NH-heterocicloalquilo, en los que dichos grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo se encuentran opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre halógeno, NO₂, OH, O-metilo, NH₂, COOH, CONH₂ y CF₃,

en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es de fórmula Ia,



ES 2 300 617 T3

en la que

uno de entre X e Y es N, siendo el otro, S, o

5 uno de entre X e Y es NH o N-R⁵, siendo el otro C-R⁶,

R¹ es R⁷ con la condición de que R¹ no sea H ni Me.

10 R¹⁻⁷ son tal como se ha indicado en la reivindicación 1.

3. Utilización según la reivindicación 2, en la que X es N e Y es S, o X es NH o N-R⁵ e Y es C-R⁶.

15 4. Utilización según la reivindicación 2 ó 3, en la que:

R¹ se selecciona de entre CN, CONH₂, NO₂, halo, CH₂N(alquilo)₂, O-alquilo, NH₂ y NH-alquilo,

R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, halo y alquilo,

20 R³ se selecciona de entre H, halo, OH, CF₃, alquilo, N(alquilo)₂, O-alquilo, heterocicloalquilo y COO-alquilo,

R⁴ es alquilo,

25 R⁵ es H o alquilo, y

R⁶ es alquilo.

5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que:

30 R¹ se selecciona de entre CN, CONH₂, NO₂, Br, Cl, OMe, CH₂NMe₂, NH₂ y NHMe,

R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, I, Me, F y Cl,

35 R³ se selecciona de entre H, F, OH, CF₃, I, Me, Cl, NMe₂, OMe, morfolino y COOEt,

R⁴ es Me,

40 R⁵ es H o Me, y

R⁶ es Me.

45 6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que X es NH o N-R⁵ e Y es C-R⁶.

7. Utilización según la reivindicación 6, en la que:

R¹ se selecciona de entre CN, CONH₂, NO₂, halo y CH₂N(alquilo)₂,

50 R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, halo y alquilo,

R³ se selecciona de entre H, halo, OH, CF₃, alquilo y N(alquilo)₂,

55 R⁴ es alquilo,

R⁵ es H o alquilo, y

R⁶ es alquilo.

60 8. Utilización según la reivindicación 7, en la que:

R¹ se selecciona de entre CN, CONH₂, NO₂, Br, Cl y CH₂NMe₂,

65 R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, I, Me y F,

R³ se selecciona de entre H, F, OH, CF₃, I, Me, Cl y NMe₂,

ES 2 300 617 T3

R⁴ es Me,

R⁵ es H o Me, y

5 R⁶ es Me.

9. Utilización según la reivindicación 8, en la que:

10 R¹ es CN o CONH₂,

R² es NO₂ o H, y

15 R³ es F o Me.

10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que X es N e Y es S.

11. Utilización según la reivindicación 10, en la que:

20 R¹ se selecciona de entre halo, NH₂ y NH-alquilo,

R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, halo y alquilo,

25 R³ se selecciona de entre H, halo, OH, alquilo, N(alquilo)₂, O-alquilo, heterocicloalquilo y COO-alquilo, y

R⁴ es alquilo.

30 12. Utilización según la reivindicación 11, en la que:

R¹ se selecciona de entre Cl, NH₂ y NHMe;

R² se selecciona de entre NO₂, H, OH, Me y Cl, y

35 R³ se selecciona de entre H, F, OH, Me, Cl, NMe₂, OMe, morfolino y COOEt, y

R⁴ es metilo.

40 13. Utilización según la reivindicación 12, en la que:

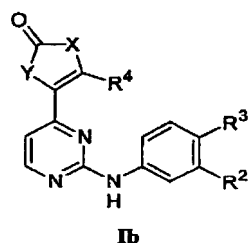
R² es H o NO₂, y

45 R³ es Cl o F.

14. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es de fórmula Ib,

50

55



60 en la que uno de entre X e Y es S, siendo el otro NH o N-R⁵, y

R²⁻⁵ son tal como se ha indicado en la reivindicación 1.

65 15. Utilización según la reivindicación 14, en la que:

R² se selecciona de entre H, OH, NO₂ y alquilo,

ES 2 300 617 T3

R³ se selecciona de entre H, halógeno, alcoxi, alquilo, N-(alquilo)₂ y OH, y

R⁴ y R⁵ son, cada uno independientemente, alquilo.

16. Utilización según la reivindicación 15, en la que:

R² se selecciona de entre H, OH, NO₂ y Me,

R³ se selecciona de entre H, Cl, F, OMe, Me, NMe₂ y OH, y

R⁴ y R⁵ son Me.

17. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que dicho compuesto de fórmula I se selecciona de entre los compuestos siguientes:

3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [1],

4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [2],

4-[2-(4-hidroxifenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [3],

3,5-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [4],

4-[2-(4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [5],

4-[2-(3-hidroxifenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [6],

3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [7],

4-[2-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [8],

4-[2-(4-cloro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [9],

4-[2-(3-hidroxifenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [10],

4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [11],

4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [12],

amida de ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico [13],

[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [14],

N-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N,N'-dimetil-benceno-1,4-diamina [15],

[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [16],

[4-(5-bromo-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina [17],

[4-(5-cloro-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [18],

[4-(5-dimetilaminometil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-(4-fluoro-fenil)-amina [19],

4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [20],

N⁴-[4-(2,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrol-3-il)-pirimidin-2-il]-N¹,N¹-dimetil-2-nitro-benceno-1,4-diamina [21],

4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [22],

5-[2-(4-cloro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [23],

5-[2-(4-metoxifenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [24],

5-[2-(3-hidroxifenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [25],

5-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [26],

ES 2 300 617 T3

5-[2-(4-fluoro-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [28],
etil éster de ácido 2-cloro-4-[4-(4-metil-2-metilamino-tiazol-5-il)-pirimidin-2-ilamino]-benzoico [29],
5 [4-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina [30],
3,4-dimetil-5-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [32],
5-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [33],
10 5-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [34],
[4-(2-cloro-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-(3-nitro-fenil)-amina [35],
15 3,4-dimetil-5-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [36],
(4-fluoro-3-metil-fenil)-[4-(2-metoxi-4-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina
4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [38], y
20 4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [39].

25 18. Utilización según la reivindicación 17, en la que dicho compuesto se selecciona de entre los siguientes compuestos:

3,5-dimetil-4-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [1],
4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [2],
30 4-[2-(3-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [6],
3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [7],
35 4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [11],
4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [12],
amida de ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico [13],
40 4-[2-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [22],
3,4-dimetil-5-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [32],
45 5-[2-(4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [34],
3,4-dimetil-5-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [36],
5-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [37],
50 4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [38], y
4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [39].

55 19. Utilización según la reivindicación 17, en la que dicho compuesto se selecciona de entre los compuestos siguientes:

3,5-dimetil-4-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo [7],
60 amida de ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico [13],
3,4-dimetil-5-[2-(3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [32],
65 3,4-dimetil-5-[2-(4-metil-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3H-tiazol-2-ona [36],
5-[2-(4-fluoro-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-3,4-dimetil-3H-tiazol-2-ona [37],

ES 2 300 617 T3

4-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [38], y

4-[2-(4-dimetilamino-3-nitro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carbonitrilo [39].

5

20. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la diabetes es diabetes de tipo II.

21. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho compuesto de fórmula I, o
10 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se mezcla con un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente
aceptable.

22. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho compuesto de fórmula I se
administra en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

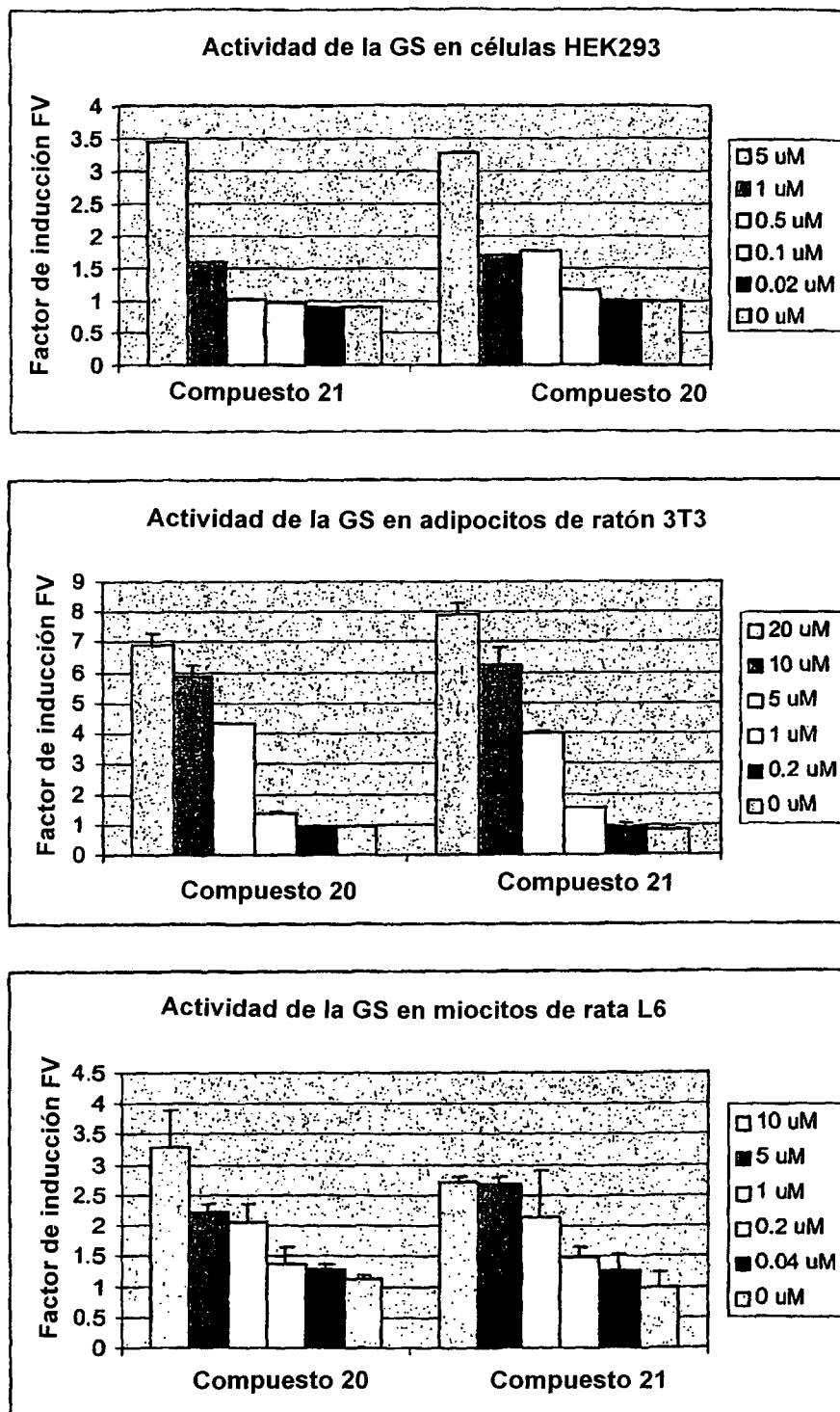
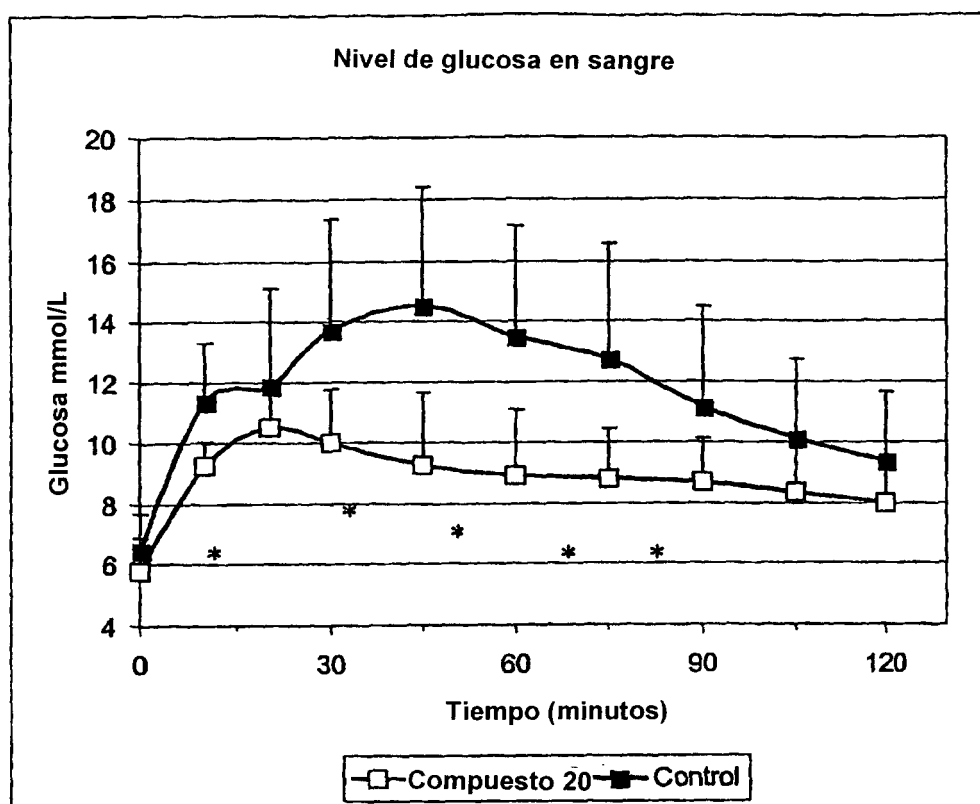


FIGURA 1



*: $p < 0.05$

FIGURA 2