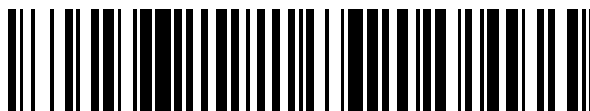


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 362**

51 Int. Cl.:

C07D 239/47	(2006.01) A61P 31/12	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 37/08	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01) A61P 3/00	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 239/48	(2006.01) C07D 239/38	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01) C07D 401/14	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01) C07D 417/14	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01) C07D 413/14	(2006.01)
A61P 37/00	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2008 PCT/AU2008/000103**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2008 WO08092199**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2008 E 08700399 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 2114900**

54 Título: **Compuestos a base de tiopirimidina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

31.01.2007 US 898898 P

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

28.02.2019

73 Titular/es:

**YM BIOSCIENCES AUSTRALIA PTY LTD (100.0%)
2nd Floor- 499 St. Kilda Road
Melbourne VIC 3004, AU**

72 Inventor/es:

**BOURKE, DAVID GERARD;
BU, XIANYONG;
BURNS, CHRISTOPHER JOHN;
CUZZUPE, ANTHONY NICHOLAS;
FEUTRILL, JOHN THOMAS;
NERO, TRACY LEAH;
BLANNIN, BEATA, MARIA;
ZENG, JUN y
GAYNOR, SHAUN, PATRICK**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 702 362 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

Compuestos a base de tiopirimidina y usos de los mismos

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere compuestos basados en tiopirimidina a que son inhibidores de quinasas de proteína, incluyendo las quinasas JAK. En particular, los compuestos son selectivos para las quinasas JAK1, JAK2 o JAK3 y combinaciones de las mismas tales como JAK1 y JAK2. Los inhibidores de la quinasa pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la quinasa, tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias que incluyen trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades mielo-proliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las JAK son quinasas que fosforilan un grupo de proteínas llamadas transducción de señales y activadores de la transcripción o STAT. Cuando se fosforilan, las STAT se dimerizan, se translocan al núcleo y activan la expresión de genes que conducen, entre otras cosas, a la proliferación celular, como la proliferación de células endoteliales y células del músculo liso, y causan hipertrofia de los miocitos cardíacos.

[0003] Una revisión de la literatura de JAK/STAT ofrece un fuerte apoyo a la hipótesis de que esta vía es importante para el reclutamiento y la clasificación de la respuesta inmune del huésped a agresiones ambientales, tales como la infección viral y bacteriana. La información acumulada de los experimentos de desactivación de genes ha subrayado la importancia de los miembros de la familia JAK para la señalización intracelular desencadenada por una serie de importantes citoquinas reguladoras inmunitarias. Las posibilidades terapéuticas derivadas de la inhibición (o mejora) de la vía JAK/STAT están, por lo tanto, en la esfera de la modulación inmune y, como tales, probablemente sean fármacos prometedores para el tratamiento de una variedad de patologías en esta área. Además, los inhibidores de JAK podrían usarse para enfermedades inmunológicas e inflamatorias que incluyen trasplantes de órganos, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia, vasculitis autoinmune, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y trastornos autoinmunes de la tiroides.

[0004] El papel central desempeñado por la familia JAK de quinasas de tirosina de proteínas en la regulación dependiente de citoquinas tanto de la proliferación como la función final de varios tipos de células importantes indica que agentes capaces de inhibir las quinasas JAK son útiles en la prevención y el tratamiento quimioterapéutico de estados de enfermedad dependientes de estas enzimas. Los inhibidores potentes y específicos de cada uno de los cuatro miembros de la familia JAK conocidos actualmente proporcionarán un medio para inhibir la acción de las citoquinas que impulsan enfermedades inmunológicas e inflamatorias, como las que se mencionaron anteriormente. Además, el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, como los cánceres, incluido el mieloma múltiple; cáncer de próstata, mama y pulmón; linfoma de Hodgkin; leucemia linfocítica crónica de células B; melanoma metastásico; glioma; y se indica hepatoma, por inhibidores de JAK. Además, está indicado el uso de inhibidores de la quinasa JAK para el tratamiento de enfermedades virales y metabólicas.

[0005] Los inhibidores potentes de JAK2, además de lo anterior, también serán útiles en enfermedades vasculares como hipertensión, hipertrofia, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca (incluida la insuficiencia cardíaca sistólica e insuficiencia cardíaca diastólica), migraña y trastornos cerebrovasculares relacionados, apoplejía, fenómeno de Raynaud, síndrome de POEMS, angina de Prinzmetal, vasculitis, como la arteritis de Takayasu y la granulomatosis de Wegener, enfermedad arterial periférica, enfermedad cardíaca e hipertensión arterial pulmonar. Los inhibidores de JAK2 también serán útiles en los trastornos mieloproliferativos (MPD), como la policitemia rubra vera (PCV).

[0006] Los inhibidores potentes y específicos tanto de JAK1 como de JAK2 serán útiles en el tratamiento de cánceres que incluyen mieloma múltiple; cáncer de próstata, mama y pulmón; linfoma de Hodgkin; leucemia linfocítica crónica de células B; melanoma metastásico; glioma; y hepatoma.

[0007] Los inhibidores potentes y específicos de JAK3 serán útiles como agentes inmunosupresores para, entre otros, trasplantes de órganos y enfermedades inmunológicas e inflamatorias como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, enfermedad de tejido conectivo mixto, esclerodermia, vasculitis autoinmune, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y complicaciones de la diabetes, enfermedades metabólicas y otras indicaciones donde la inmunosupresión puede ser deseable. Además, los inhibidores específicos de JAK3 pueden encontrar aplicación para tratamientos terapéuticos para enfermedades proliferativas, como la leucemia y el linfoma, donde JAK3 está hiperactivado.

[0008] Aunque los otros miembros de la familia JAK son expresados por esencialmente todos los tejidos, la expresión de JAK3 parece estar limitada a las células hematopoyéticas. Esto es consistente con su papel esencial en la señalización a través de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 por asociación no covalente de JAK3

con la cadena gamma común a estos receptores de múltiples cadenas. Los varones con inmunodeficiencia combinada grave ligada al X (XSCID) tienen defectos en el gen común de la cadena gamma del receptor de citoquinas (gamma c) que codifica un componente esencial compartido de los receptores de la interleucina-2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-9, e IL-15. Se ha identificado un síndrome XSCID en el que se identificaron pacientes con niveles mutados o reducidos severamente de la proteína JAK3, lo que sugiere que la inmunosupresión debería resultar del bloqueo de la señalización a través de la vía JAK3. Los estudios de Gene Knock out en ratones han sugerido que JAK3 no solo desempeña un papel crítico en la maduración de los linfocitos B y T, sino que se requiere constitutivamente de JAK3 para mantener la función de las células T. Tomados junto con la evidencia bioquímica de la participación de JAK3 en los eventos de señalización en sentido descendente del receptor de IL-2 e IL-4, estos estudios de mutación en humanos y ratones sugieren que la modulación de la actividad inmune a través de la inhibición de JAK3 podría resultar útil en el tratamiento de trastornos proliferativos de células T y células B, como rechazo de trasplantes y enfermedades autoinmunes.

[0009] Inmunomodulación prolongada a través de la inhibición de la señalización de JAK3 debe tener un gran potencial terapéutico para enfermedades crónicas, siempre que la inhibición de JAK3 se logró de forma selectiva y no acompañada por la inhibición de otros procesos de señalización dependientes de quinasa. En particular, el alto grado de identidad de secuencia mantenida en común por los miembros de la familia de quinasas JAK plantea la posibilidad de que un compuesto que inhibe JAK3 también inhiba a otros miembros de la familia con consecuencias perjudiciales a largo plazo. Por ejemplo, la inhibición prolongada de JAK2 puede conducir a eritropenia y trombocitopenia, ya que los receptores tanto de eritropoyetina como de trombopoyetina usan solo JAK2 para la transmisión intracelular de señales.

[0010] Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en la selección de otras quinasas de relevancia terapéutica, tales como las quinasas Aurora. La familia Aurora de serina/treonina quinasas de proteína es fundamental para la regulación adecuada de la mitosis. Los mamíferos expresan tres parálogos de quinasa Aurora, y al menos dos quinasas Aurora (Aurora A y B) se suelen sobreexpresar en tumores humanos, incluidos los cánceres de mama, pulmón, colon, ovario y páncreas. El gen Aurora A se amplifica en muchos tumores, lo que indica que la sobreexpresión de Aurora A puede conferir una ventaja selectiva para el crecimiento de estos tumores. También se ha informado que la sobreexpresión de Aurora B produce multi-nuclearidad e induce metástasis agresivas, lo que sugiere que la sobreexpresión de Aurora quinasa B tiene múltiples funciones en el desarrollo del cáncer. La experiencia clínica reciente y las aprobaciones subsiguientes de inhibidores de la quinasa como Imatinib, Gefitinib y Erlotinib ilustran que esta clase de enzimas serán útiles para el desarrollo de fármacos contra el cáncer. La propia Aurora A ha sido identificada como un objetivo farmacológico particularmente atractivo a través de observaciones de que puede actuar como un oncogén y transformar células cuando se expresa ectópicamente. Se ha demostrado que VX-680, un potente inhibidor de las quinasas Aurora A y B, suprime el crecimiento tumoral *in vivo*. Estos hallazgos resaltan la conveniencia de identificar los inhibidores de la quinasa Aurora para su uso en el tratamiento del cáncer.

[0011] Otras quinasas que pueden ser dianas terapéuticas útiles incluyen CK2, TBK1, NEK9, LCK, ACK1, la quinasa p38, FAK, CAK, CDK4, GSK-3, Abl, PDGF-R, PLK1, PLK2, PLK3, PYK2, c-Kit, NPM-ALK, Flt-3, c-Met, KDR, EGFR, TIE-2, VEGFR-2, VEGFR-3, FMS, HCK, Blk, Bmx, BTK, Flt-1 y Flt-4.

[0012] Aunque la inhibición de varios tipos de quinasas de proteína, dirigidas a un rango de estados patológicos, es claramente beneficiosa, hasta la fecha se ha demostrado que la identificación de un compuesto que es selectivo para una proteína quinasa de interés, y tiene buenas propiedades "de tipo medicamento" como la alta biodisponibilidad oral, es un objetivo desafiante. Además, está bien establecido que la previsibilidad de la inhibición, o selectividad, en el desarrollo de los inhibidores de la quinasa es bastante baja, independientemente del nivel de similitud de secuencia entre las enzimas a las que se dirige.

[0013] Los retos en el desarrollo de inhibidores o combinaciones terapéuticamente apropiados de JAK1, JAK2 o JAK3 para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con quinasas tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias incluyendo trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas; y las enfermedades vasculares, incluyen el diseño de un compuesto con la especificidad apropiada que también tiene buena semejanza con el fármaco.

[0014] Por tanto, existe una continua necesidad de diseñar y/o identificar los compuestos que inhiben específicamente la familia JAK de quinasas, y particularmente los compuestos que pueden inhibir preferentemente una o más de las quinasas JAK con respecto a otras quinasas JAK. Existe la necesidad de tales compuestos para el tratamiento de una variedad de estados de enfermedad.

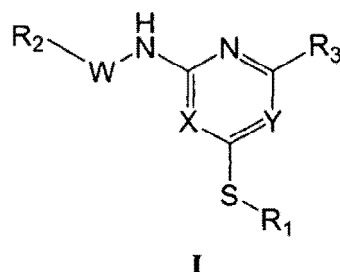
[0015] El documento WO 2005/016348 describe derivados de quinazolina usados para inhibir respuestas inmunes indeseables.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0016] Los presentes inventores han encontrado que un grupo de compuestos basados en tiopirimidina (y análogos

de los mismos, tales como tiopiridina y tiotriazinas), que pueden incluir un grupo de alquilación tal como un aceptor de Michael, son inhibidores de la enzima Janus Kinase 3,

[0017] Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general I:



o sales, y/o profármacos de los mismos, en donde:

X e Y se seleccionan independientemente de N y CR₃;

cada R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, hidroxilo, halógeno, amino sustituido, no sustituido, ciano, nitro, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, arilo y heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituidos o no sustituidos, que contienen 1 a 2 átomos de N;

R₁ es arilo; heterociclilo; C₁₋₆alquilo; o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR₅R₆, NR₅COR₇, CN, C₁₋₆alquilo, OH, CO₂R₇, CONR₅R₇, CONR₅R₆, NR₅CO₂R₇, Chalquilo sustituido o no sustituido, SR₇, CHO y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₉ se selecciona independientemente de halógeno, C₁₋₆alquilo sustituido, no sustituido, OH, (O), OCN, alquilo sustituido o no sustituido, CN, CF₃, CF₂CN, SCN, SO₂NR₅R₆, SR₇, CHO, CO₂R₇, COR₇, CONR₅R₆, CONR₅R₇, NR₅COR₇, NO₂, NR₅R₆, NR₅CN, CH(CN)NR₅R₆, NR₅SO₂R₇, COCF₃, COCH₂F, NR₅COCOR₇, NR₅COOR₇, NR₅CONR₆R₇, heterociclilo y COheterociclilo, en donde cada heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de NH₂, CN, OH, CO₂R₇, CH₂CN y heterociclilo que contiene N de 5 miembros; R es C₁₋₆alquileo R₉, OC₁₋₆alquileo R₉ (excepto cuando R₉ es NR₅R₆ o OC₁₋₆alquilo, entonces R es OC₂₋₆alquileo R₉); o

R₉ y R, junto con los grupos a los que están unidos, forman un heterociclilo que contiene N de 5 o 6 miembros, sustituido o no sustituido;

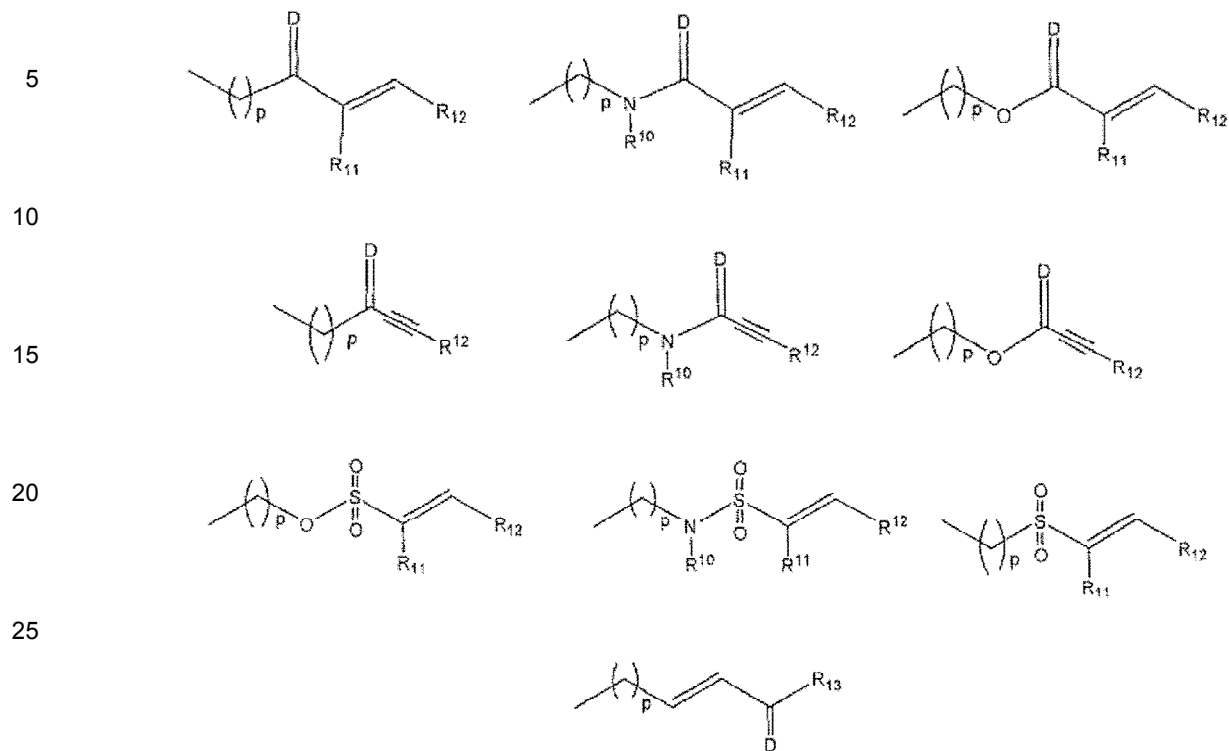
R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloCN, C₃₋₈cicloalquilo, arilo, heterociclilo, C₁₋₆alquileo, cicloalquilo, C₁₋₆alquileo sustituidos o no sustituidos, SO₂C₁₋₆alquilo y C₁₋₆alquileo heterociclilo; o R₅ y R₆, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de NR₈, O, S(O)_m en donde m es 0, 1 o 2 y en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilo o NR₅R₆; R₈ se selecciona de H, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquileoOH, C₂₋₆alquileoNR₅R₆, C₃₋₈cicloalquilo, arilo, heterociclilo, C₁₋₆alquilencicloalquilo, C₁₋₆-arilo, C₁₋₆alquilenoheterociclilo y C₁₋₆alquileoCN;

R₇ se selecciona de H, C₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, OC₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, SC-C₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, CNOH, C₁₋₆alquileoCN, C₃₋₈cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquilencicloalquilo, C₁₋₆-arilo, C₁₋₆alquilenoheterociclilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, NR₅R₆, C₁₋₆alquileoNR₅R₆ y C₁₋₆alquileoOR₅;

W está ausente, CO, SO₂ o C₁₋₆alquileo;

R₂ es arilo; imidazolilo; metileno dioxo fenilo; o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene N; alquilo sustituido o OC₁₋₆ no sustituido; NR₅COR₇ en donde R₅ es H y R₇ es C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino o CN; NH₂; halo; CO₂R₇; SO₂NR₅R₆; NO₂; NHSO₂Me; CHOHCFC₃CH₃; CH₂NHSO₂Me; OH y SH;

siempre que al menos uno de R₁ y R₂ esté sustituido con un sustituyente seleccionado de:



en donde

D es O o N;

R₁₀ se selecciona de H y C₁₋₄alquilo sustituido o no sustituido;

R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente de H, C₁₋₄alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₄alquiloNR₁₄R₁₅, C₁₋₄alquiloOR₈, arilo sustituido o no sustituido o pueden unirse para formar un anillo sustituido o no sustituido de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, SO₂ y NR₁₀;

R₁₃ se selecciona de OH, OC₁₋₄alquilo, NR₁₄R₁₅;

p es 0 a 4; y

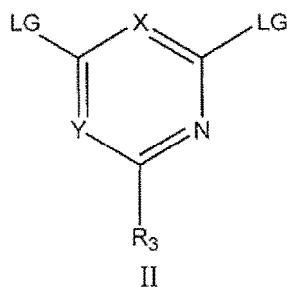
R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de H, C₁₋₄alquilo sustituido o no sustituido o pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros sustituido que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, SO₂ y NR₁₀; y en el que los sustituyentes se seleccionan entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, C₁₋₆, alquilarilo, arilo, heterociclilo, halo, haloarilo, haloheterociclilo, hidroxi, C₁₋₄alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, C₁₋₆alquilacilo, arilacilo, heterocicilacilo, acilamino, aciloxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, arilsulfonilo y ciano; los heterocicilos se seleccionan de entre 5 a 7 heterocicilos saturados o insaturados miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S y SO₂; y

el profármaco se selecciona de:

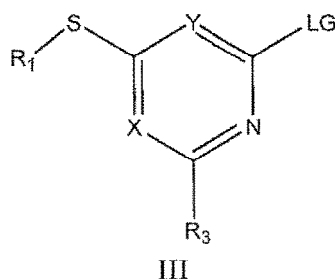
- compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más residuos de aminoácidos, se une covalentemente a través de un enlace peptídico a un grupo amino libre del compuesto de fórmula I;
- compuestos en los que un carbonato, carbarmato, amida o éster alquílico se une covalentemente a un grupo amino o hidroxilo libre del compuesto de fórmula I, a través de una cadena lateral de profármaco de carbono carbonilo; y
- Derivados de fosfato en los que la cadena lateral del profármaco se une a través de un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre del compuesto de fórmula I.

[0018] En un segundo aspecto, se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I definida anteriormente que comprende las etapas de:

- (a) añadiendo S-R₁ en donde R₁ es como se define en la fórmula I anterior a un compuesto de fórmula II



en donde X, Y y R_3 son como se definen en la fórmula I anterior y LG es un grupo saliente para preparar un compuesto de fórmula III



en donde X, Y, LG, R_1 y R_3 son como se definen anteriormente; y
(b) acoplar el compuesto de fórmula III con una fuente de $NH-WR_2$ en donde W y R_2 son como se definen en la fórmula I anterior.

[0019] Los compuestos de fórmula I son inhibidores de quinasa, preferiblemente inhibidores de JAK, más preferiblemente inhibidores de JAK2 o JAK3. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de una enfermedad asociada a la quinasa, preferiblemente una enfermedad asociada a la quinasa JAK tal como enfermedades inmunológicas e inflamatorias; enfermedades hiperproliferativas incluyendo enfermedades mieloproliferativas; enfermedades vasculares tales como hipertensión arterial pulmonar (HAP); enfermedades virales y metabólicas.

[0020] En un tercer aspecto, se proporciona un inhibidor de quinasa que comprende el compuesto de fórmula I definido anteriormente.

[0021] Además, se proporciona el compuesto de fórmula I definido anteriormente para uso como un inhibidor de quinasa.

[0022] Los compuestos de fórmula I actúan preferiblemente como inhibidores selectivos de JAK2, inhibidores selectivos de JAK3 o inhibidores selectivos de JAK1 y JAK2.

[0023] El compuesto de fórmula I también pueden administrarse en forma de una composición farmacéutica junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0024] En un cuarto aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I definida anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0025] En una realización, la composición farmacéutica también comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0026] El compuesto de fórmula I puede estar contenido dentro o adherido a un implante, tal como un stent liberador de fármaco. Por ejemplo, cuando el compuesto se usa para el tratamiento de la HAP, el compuesto puede estar contenido dentro de un stent de la arteria pulmonar o unirse a él, que puede actuar localmente o liberarse del stent a la circulación pulmonar donde el compuesto ejerce su actividad terapéutica. En la vasculatura pulmonar.

[0027] En un quinto aspecto, se proporciona un implante que comprende el compuesto de fórmula I definido anteriormente.

[0028] También se proporciona el uso del compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a la quinasa, tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias que incluyen trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

[0029] Todavía se proporciona además el compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica definida anteriormente para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a quinasa tales como las enfermedades inmunológicas e inflamatorias incluyendo trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

[0030] En un séptimo aspecto, se describe el uso del compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para suprimir el sistema inmune de un sujeto.

[0031] Todavía se describe adicionalmente el compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica definida anteriormente para uso en la supresión del sistema inmune de un sujeto.

[0032] En un octavo aspecto, se describe un compuesto para uso en un método para inhibir una quinasa en una célula que comprende poner en contacto la célula con el compuesto de fórmula I definida anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0033]

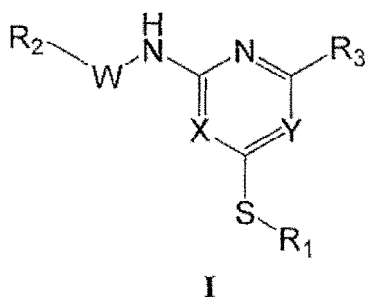
La Figura 1 muestra la alineación de la secuencia de aminoácidos de las quinasas JAK seleccionadas.

La Figura 2 muestra un modelo del bolsillo de unión ATP de quinasa JAK3 que muestra el residuo de cisteína,

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0034] La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I que inhiben quinasas, en particular las quinasas JAK, tales como quinasas JAK2 o JAK3 y son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con quinasas tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias que incluyen trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

[0035] Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general I:



o sales, y/o profármacos de los mismos, en donde:

X e Y se seleccionan independientemente de N y CR₃;

cada R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, hidroxilo, halógeno, amino sustituido, no sustituido, ciano, nitro, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, arilo y heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituidos o no sustituidos que contiene 1 a 2 átomos de N;

R₁ es arilo; heterociclilo; C₁₋₆alquilo; o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR₅R₆, NR₅COR₇, CN, C₁₋₆alquilo, OH, CO₂R₇, CONR₅R₇, CONR₅R₆, NR₅CO₂R₇, C₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, SR₇, CHO y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₉ se selecciona independientemente de halógeno, C₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, OH, (O), OCN, OC₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, CN, CF₃, CF₂CN, SCN, SO₂NR₅R₆, SR₇, CHO, CO₂R₇, COR₇, CONR₅R₆,

CONR₅R₇, NR₅COR₇, NO₂, NR₅R₆, NR₅CN, CH(CN)NR₅R₆, NR₅SO₂R₇, COCF₃, COCH₂F, NR₅COCOR₇, NR₅COOR₇, NR₅CONR₆R₇, heterociclilo y COheterociclilo, en donde cada heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de NH₂, CN, OH, CO₂R₇, CH₂CN y heterociclilo que contiene N de 5 miembros; R es C₁₋₆alquileo R₉, OC₁₋₆alquileo R₉ (excepto cuando R₉ es NR₅P₆ o OC₁₋₆alquilo, entonces R es OC₂₋₆alquileo R₉); o

R₉ y R junto con los grupos a los que están unidos forman un heterociclilo que contiene N de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido;

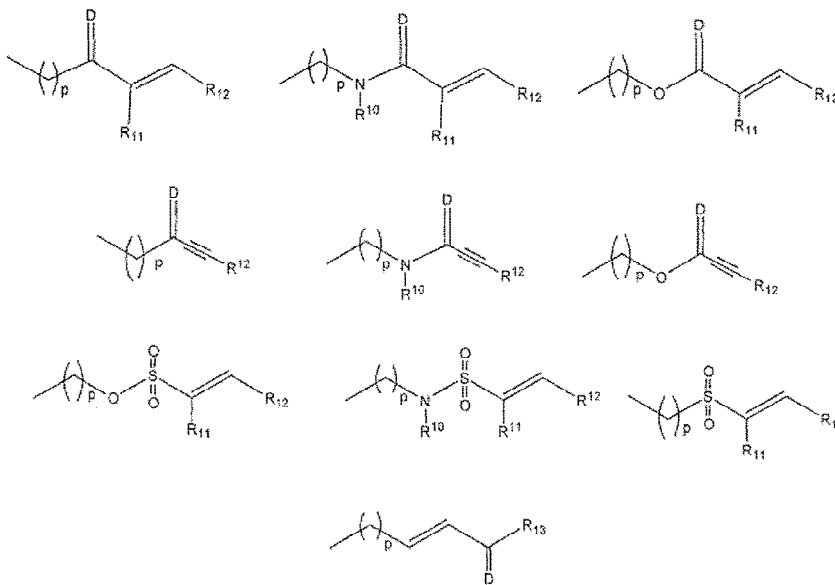
R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloCN, C₃₋₈cicloalquilo, arilo, heterociclilo, C₁₋₆alquileo, cicloalquilo, C₁₋₆alquileo sustituido o no sustituido, SO₂C₁₋₆alquilo y C₁₋₆alquileo heterociclilo; o R₅ y R₆, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de NR₈, O, S(O)_m en donde m es 0, 1 o 2 y en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con Chalquilo o NR₅R₆; R₈ se selecciona de H, C₁₋₆alquilo, alquileo C₂₋₆ OH, alquileo C₂₋₆ NR₅R₆,

C₃₋₈cicloalquilo, arilo, heterociclilo, C₁₋₆alquilencicloalquilo, C₁₋₆-arilo, C₁₋₆alquilenoheterociclilo y C₁₋₆alquileoCN; R₇ se selecciona de H, C₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, OC₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, alquilo SC₁₋₆ sustituido o no sustituido, CNOH, C₁₋₆alquileoCN, C₁₋₈cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquilencicloalquilo, C₁₋₆-arilo, C₁₋₆alquilenoheterociclilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, NR₅R₆, C₁₋₆alquileoNR₅R₆ y C₁₋₆alquileoOR₅;

W está ausente, CO, SO₂ o C₁₋₆alquileo;

R₂ es arilo; imidazolilo; metileno dioxi fenilo; o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene N; alquilo sustituido o OC₁₋₆ no sustituido; NR₅COR₇ en donde R₅ es H y R₇ es C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino o CN; NH₂; aureola; CO₂R₇; SO₂NR₅R₆; NO₂; NHSO₂Me; CHOHCFC₃ CH₃; CH₂NHSO₂Me; OH y SH;

siempre que al menos uno de R₁ y R₂ esté sustituido con un sustituyente seleccionado de:



en donde

D es O o N;

R₁₀ se selecciona de H y C₁₋₄alquilo sustituido o no sustituido;

R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente de H, C₁₋₄alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₄alquiloNR₁₄R₁₅, C₁₋₄alquiloOR₈, arilo sustituido o no sustituido o pueden unirse para formar un anillo sustituido o no sustituido de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, SO₂ y NR₁₀;

R₁₃ se selecciona de OH, OC₁₋₄alquilo, NR₁₄R₁₅;

p es 0 a 4; y

R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de H, C₁₋₄alquilo sustituido o no sustituido o pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros sustituido que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, SO₂ y NR₁₀; y en el que los sustituyentes se seleccionan entre C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, C₁₋₆, alquilarilo, arilo, heterociclilo, halo, haloarilo, haloheterociclilo, hidroxi, C₁₋₄alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, C₁₋₆alquilalilo, arilalilo, heterocicilalilo, acilamino, aciloxi, C₁₋₆alquilsulfenilo, arilsulfonilo y ciano; los heterocicilos se seleccionan de heterocicilos saturados o insaturados de entre 5 a 7 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S y SO₂; y

el profármaco se selecciona de:

compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más residuos de

aminoácidos, se une covalentemente a través de un enlace peptídico a un grupo amino libre del compuesto de fórmula I;

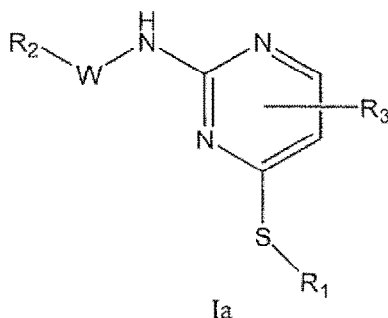
- compuestos en los que un carbonato, carbamato, amida o éster alquílico se une covalentemente a un grupo amino o hidroxilo libre del compuesto de fórmula I, a través de una cadena lateral de profármaco de carbono carbonilo; y
- derivados de fosfato en los que la cadena lateral del profármaco se une a través de un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre del compuesto de fórmula I.

[0036] En una realización, el compuesto de fórmula I inhibe selectivamente JAK 3 con respecto a JAK 1 o JAK 2. El término "inhibe selectivamente" se define para significar que la aparente CI_{50} del compuesto para JAK 3 es más de diez veces menor (es decir, más potente) que el CI_{50} para JAK 1 o JAK 2.

[0037] Los compuestos de fórmula I que inhiben la JAK3 pueden o bien inhibir reversible o irreversiblemente la JAK 3. En general, la fuerza de unión de inhibidores reversibles de una enzima se mide por el valor de CI_{50} , que es un reflejo de la constante de equilibrio de la interacción entre el inhibidor y el sitio activo de la enzima. Los inhibidores irreversibles muestran un CI_{50} aparente porque una vez que el inhibidor está unido no abandonará el sitio activo y, por lo tanto, el CI_{50} medido mejorará (es decir, el número disminuirá) con el tiempo.

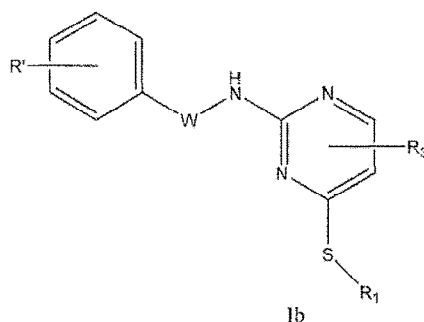
[0038] En los compuestos de fórmula I, X es preferiblemente N e Y es preferiblemente CR_3 en donde R_3 es como se define anteriormente.

[0039] Así, en una realización, los compuestos de fórmula I tienen la fórmula Ia



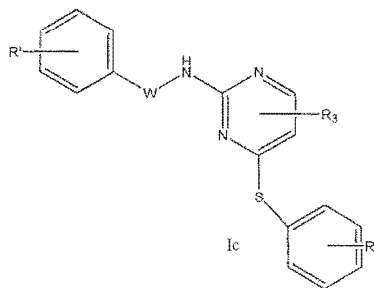
en donde W, R_1 , R_2 y R_3 son como se definen anteriormente.

[0040] En otra realización, los compuestos de fórmula I y la tienen la fórmula Ib



en la que W, R_1 y R_3 son como se definen anteriormente; y R' es H, R o R_9 como se define anteriormente.

[0041] En una realización adicional, los compuestos de fórmula I, Ia y Ib tienen la fórmula Ic



en la que W, R₃ y R' son como se definen anteriormente.

W está preferiblemente ausente, CO o C₁₋₆alquilenos.

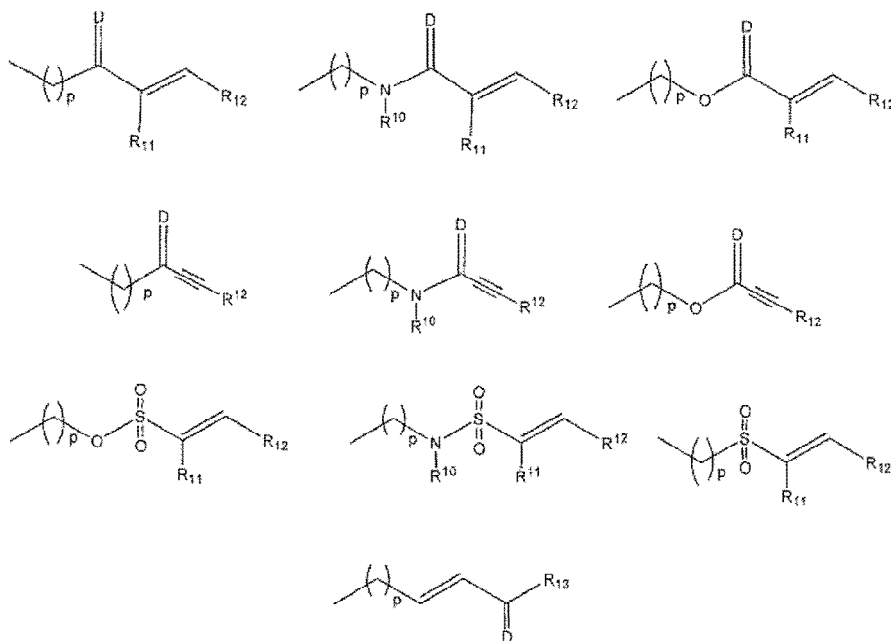
R₁ es arilo tal como fenilo; heterociclilo, tal como un heterociclilo que contiene N, por ejemplo indolinilo; C₁₋₆alquilo; o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR₅R₆, NR₅COR₇, CN, C₁₋₆alquilo, OH, CO₂R₇, CONR₅R₇, CONR₅R₆, NR₅CO₂R₇, C₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, SR₇, CHO, heterociclilo sustituido o no sustituido, tal como tiomorfolin-3-ona, tetrazol pirrolidina-2,5-diona, CF₃, OCN y COR₇ en donde R₅ a R₇ son como se define arriba.

R₂ es arilo tal como fenilo; imidazolilo; metileno dioxi fenilo; o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene N, tal como morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o 1,3-tiazolidina 1,1-dióxido; OC₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido tal como metoxi; NR₅COR₇ en donde R₅ es H y R₇ es C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquénilo, C₂₋₆alquinilo o CN; NH₂; halo como el cloro o el flúor; CO₂R₇; SO₂NR₅R₆; NO₂; NHSO₂Me; CHOHCF₃ CH₃; CH₂NHSO₂Me; OH y SH en donde R₅ a R₇ son como se definen anteriormente.

R₃ es preferentemente H; C₁₋₆alquilo; halo tal como bromo, flúor o yodo; C₂₋₆alquénilo; amino que puede estar sustituido con C₂₋₆alquénilo; ciano nitro metoxi; arilo tal como fenilo; o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N tales como pirazolilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina y piridinilo, en donde el heterociclilo puede estar sustituido con trimetilcarboxi.

[0042] En los compuestos de fórmulas I y Ia un sustituyente de uno de R₁ y R₂ se selecciona de los aceptores de Michael definidos a continuación que puede reaccionar reversible o irreversiblemente con un resto tiol tal como los grupos tiol del residuo Cys963 de JAK3. De manera similar, en los compuestos de fórmulas Ib, uno de R' y un sustituyente de R' se selecciona de los aceptores de Michael definidos a continuación que pueden reaccionar de manera reversible o irreversible con un resto tiol como los grupos tiol del residuo Cys963 de JAK3. Además, en los compuestos de fórmulas Ic, uno de los sustituyentes R' se selecciona de los aceptores de Michael definidos a continuación que pueden reaccionar de manera reversible o irreversible con un resto tiol como los grupos tiol del residuo Cys963 de JAK3.

[0043] El aceptores de Michael que están presentes en al menos uno de R₁ y R₂ son la α, carbonilo insaturado β o tiocarbonilo compuestos que se muestran a continuación.



en donde

- 5 D es O o N;
 R₁₀ se selecciona de H y C₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido;
 R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente de H, C₁₋₄alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₄alquiloNR₁₄R₁₅, C₁₋₄alquiloOR₈, arilo sustituido o no sustituido o pueden unirse para formar un anillo sustituido o no sustituido de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, SO₂ y NR₁₀;
- 10 R₁₃ se selecciona de OH, OC₁₋₄alquilo, NR₁₄R₁₅;
 p es 0 a 4; y
 R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de H, C₁₋₄alquilo sustituido o no sustituido o pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros sustituido que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, SO₂ y NR₁₀.
- 15 **[0044]** Otros grupos que pueden someterse a reacción reversible o irreversible con restos tiol incluyen, cetonas, aldehidos, cetonas α-aciloxi, cetonas α-fenoxi, cetonas halometilo, maleimidas, nitrilos, 1,2,4-tiadiazoles, 2-viniloxazoles, 2-alquiniloxazoles, ceto-oxazoles, disulfuros cíclicos, epóxidos e hidroxilatos de O-acilo.
- 20 **[0045]** Los ejemplos de compuestos de fórmula I incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1

Nº compuesto	Masa exacta	Nombre	Método LCMS	Tiempo de retención (min)	M/z observado	¹ H RMN
1	364,14	N-(4-morfolino)fenil)-4-(feniltio)pirimidin-2-amina	c	7,3	m/z 365,1 [M+H] ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,08 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 6,25 (d, J=5,35Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,94Hz, 2H), 6,95 (br s, 1H), 7,30 (d, J=8,93Hz, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,62 (dd, J=7,04, 1,64Hz, 2H), 8,01 (d, J=5,35Hz, 1H)
2	349,1	N-(3-(4-(piridin-2-iltio)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida	B	7,7	m/z 349,3 M ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 5,74 (dd, J=10,13, 1,26Hz, 1H), 6,19-6,28 (m, 1H), 6,42 (dd, J=16,79, 1,21Hz, 1H), 6,64 (d, J=5,29Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,24 (br s, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,69-7,75
3	350,09	N-(3-(4-(pirimidin-2-iltio)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida	c	5,8	m/z 351,0 [M+H] ⁺	
4	362,09	2-ciano-N-(3-(4-(piridin-2-iltio)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida	c	5,9	m/z 363,0 [M+H] ⁺	
5	369,11	4-(feniltio)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina	B	9,7	m/z 369,4 M ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,82 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 6,18 (d, J=5,39Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,01 (br s, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,59-7,63 (m, 2H), 8,04 (d, J=5,39Hz, 1H)
6	293,1	N-bencil-4-(feniltio)pirimidin-2-amina	B	10,1	m/z 293,2 M ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 4,54 (d, J=5,97Hz, 2H), 5,41 (br s, 1H), 6,08 (d, J=5,37Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 5H), 7,41-7,44 (m, 3H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,92 (d, J=5,37Hz, 1H)
7	286,09	N-(3-(4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida	H	NA	m/z 286,2 M ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) 08,06 (d, J=5,4, 1H); 8,00 (brs, 1H); 7,38-7,42 (m, 1H); 7,13-7,30 (m, 4H); 6,63 (d, J=5,4, 1H); 6,43 (dd, J=16,8, 1,5, 1H); 6,24 (dd, J=16,9, 1,5, 1H); 5,76 (dd, J=9,9, 1,5, 1H); ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) 08,06 (d, J=5,4, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,37-7,40 (m, 1H); 7,26 (t, J=8,1, 1H); 7,08-7,15 (m, 2H); 6,63 (d, J=5,4, 1H); 2,55 (s, 3H); 2,00 (s, 3H)
8	298,09	N-(3-(4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)fenil)but-2-inamida	H	NA	m/z 298,3 M ⁺	
9	299,08	2-ciano-N-(3-(4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida	H	NA	m/z 299,3 M ⁺	
10	288,1	N-(3-(4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)fenil)propionamida	H	NA	m/z 288,3 M ⁺	
11	232,08	N1-(4-(metiltio)pirimidin-2-	H	NA	m/z 232,3 M ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (d, J=5,4, 1H); 7,15 (t, J=2,1, 1H); 7,09 (t, J=7,8, 1H); 7,05

[illegible]

27	379,15	4-(4-aminofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	B	8,4	m/z 379,1 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) 0 3,08-3,12 (m, 4H), 3,84-3,87 (m, 4H), 3,93 (br s, 2H), 6,22 (d, J=5,38Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,63Hz, 2H), 6,83 (d, J=9,03Hz, 2H), 6,89 (br s, 1H), 7,34 (d, J=9,08Hz, 2H), 7,36 (d, J=8,63Hz, 2H), 7,98 (d, J=5,38Hz, 1H)
28	394,15	4-(3-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	B	9,5	m/z 394,2 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) 53,09-3,12 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,86-3,89 (m, 4H), 6,29 (d, J=5,35Hz, 1H), 6,82 (d, J=9,02Hz, 2H), 6,89 (br s, 1H), 7,04 (ddd, J=8,30, 2,59, 0,98Hz, 1H), 7,16 (dd, J=2,51, 1,68Hz, 1H), 7,21 (ddd, J=7,59, 1,55, 1,02Hz, 1H), 7,32 (d, J=9,02Hz, 2H), 7,38 (t, J=7,88Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,36Hz, 1H)
29	324,1	N1-(4-(3-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzeno-1,3-diamina	B	8,9	m/z 324,3 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) 0 3,81 (s, 3H), 6,31-6,32 (m, 1H), 6,34 (d, J=5,40Hz, 1H), 6,34-6,35 (m, 1H), 6,69 (ddd, J=8,03, 2,07, 0,84Hz, 1H), 6,96-7,08 (m, 4H), 7,17 (dd, J=2,51, 1,63Hz, 1H), 7,22 (ddd, J=7,58, 1,57, 1,02Hz, 1H), 7,38 (t, J=7,83Hz, 1H), 8,05 (d, J=5,40Hz, 1H)
30	324,1	N1-(4-(3-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzeno-1,4-diamina	B	8,6	m/z 324,3 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) 0 3,54 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,24 (d, J=5,35Hz, 1H), 6,59 (d, J=8,75Hz, 2H), 6,82 (brs, 1H), 7,03 (ddd, J=8,31, 2,58, 0,99Hz, 1H), 7,13-7,22 (m, 4H), 7,36 (t, J=7,85Hz, 1H), 7,99 (d, J=5,36Hz, 1H)
31	378,12	N-(3-(4-(3-metoxifenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida	B	9	m/z 378,3 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) 0 3,80 (s, 3H), 5,77 (dd, J=10,09, 1,43Hz, 1H), 6,25 (dd, J=16,87, 10,09Hz, 1H), 6,39 (d, J=5,44Hz, 1H), 6,44 (dd, J=16,84, 1,42Hz, 1H), 7,04 (ddd, J=8,30, 2,56, 0,91Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,69 (brs, 1H), 8,06 (d, J=5,36Hz, 1H)
32	391,11	2-ciano-N-(4-(3-metoxifenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida	B	8,6	m/z 391,2 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) 0 3,54 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,33 (d, J=5,34Hz, 1H), 7,07 (ddd, J=8,33, 2,59, 0,97Hz, 1H), 7,16 (dd, J=2,48, 1,73Hz, 1H), 7,20 (ddd, J=8,09, 1,58, 1,05Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,53Hz, 1H), 9,55 (brs, 1H)
33	391,11	2-ciano-N-(3-(4-(3-metoxifenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida	B	8,8	m/z 391,2 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) 0 3,57 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,29 (d, J=5,36Hz, 1H), 7,04 (ddd, J=8,32, 2,59, 0,94Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 7,18-7,19 (m, 1H), 7,231 (dd, J=1,48, 0,95Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,91 (brs, 1H), 8,07 (d, J=5,36Hz, 1H), 9,70 (brs, 1H)
34	378,12	N-(4-(4-(3-metoxifenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida	B	8,7	m/z 378,2 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) 0 3,82 (s, 3H), 5,68 (dd, J=11,86, 2,17Hz, 1H), 6,31 (d, J=5,35Hz, 1H), 6,37 (d, J=2,88Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,07 (ddd, J=8,36, 2,64, 0,96Hz, 1H), 7,15-7,16 (m, 1H), 7,20 (ddd, J=7,58, 1,55, 1,03Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,93Hz, 2H), 7,53 (d, J=8,95Hz, 2H), 7,75 (brs, 1H), 8,05 (d, J=5,35Hz, 1H), 8,96 (brs, 1H)
35	324,1	N1-(4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzeno-1,4-diamina	B	8,6	m/z 324,1 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) 0 3,61 (brs, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,16 (d, J=5,35Hz, 1H), 6,58 (d, J=8,74Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,89Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,71Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,71Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,88Hz, 2H), 7,98 (d, J=5,35Hz, 1H)
36	324,1	N1-(4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il)benzeno-1,3-diamina	B	8,9	m/z 324,4 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) 0 3,68 (brs, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,25 (d, J=5,36Hz, 1H), 6,30 (ddd, J=7,90, 2,18, 0,87Hz, 1H), 6,72-6,76 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 4H), 7,35 (brs, 1H), 7,53 (d, J=8,88Hz, 2H), 8,03 (d, J=5,36Hz, 1H)
37	394,15	4-(4-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	H	NA	m/z 394,4 M+	¹ H RMN (d ₂ O) 0 2,98-3,01 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,27 (d, J=5,06Hz, 1H), 6,72 (d, J=9,04Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,88Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,90Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,85Hz, 2H), 8,09 (d, J=5,29Hz, 1H), 9,35 (s, 1H)
38	380,13	3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio)fenol	B	8,3	m/z 380,2 M+	¹ H RMN (d ₂ O) 0 2,99-3,02 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 6,28 (d, J=5,29Hz, 1H), 6,78 (d, J=9,17Hz, 2H), 6,95-7,06 (m, 3H), 7,34 (t, J=7,81Hz, 1H), 7,38 (d, J=9,07Hz, 2H), 8,11 (d, J=5,29Hz, 1H), 9,38 (s, 1H)
39	378,12	N-(4-(4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida	B	8,9	m/z 378,1 M+	¹ H RMN (d ₂ O) 0 3,86 (s, 3H), 5,71 (dd, J=5,22, 7,42Hz, 1H), 6,23 (dd, J=2,18, 17,01Hz, 1H), 6,29 (d, J=5,40Hz, 1H), 6,42 (dd, J=10,04, 16,94Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,88Hz, 2H), 7,44 (s, 4H), 7,56 (d, J=8,85Hz, 2H), 8,13 (d, J=5,31Hz, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,98 (s, 1H)
40	391,11	2-ciano-N-(4-(4-metoxifenil)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida	B	8,6	m/z 391M+	¹ H RMN (d ₂ O) 0 3,84 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,31 (d, J=5,38Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,88Hz, 2H), 7,31 (d, J=9,02Hz, 2H), 7,44 (d, J=9,00Hz, 2H), 7,56 (d, J=8,84Hz, 2H), 8,13 (d, J=5,31Hz, 1H), 9,58 (s, 1H)

41	392,13	2-ilamino)fenil]_acetamida N-(4-(4-(4-metoxifenilil)pirimidin-2-ilamino)fenil)metacrilamida	B	9,2		10,13 (s, 1H) ¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 1,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,45-5,46 (m, 1H), 5,74-5,77 (m, 1H), 6,27 (d, J=5,26Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,87Hz, 2H), 7,43 (s, 4H), 7,55 (d, J=8,84Hz, 2H), 8,13 (d, J=5,31Hz, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,61 (s, 1H)
42	378,12	N-(3-(4-(4-metoxifenilil)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida	B	9		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 3,84 (s, 3H), 5,73 (dd, J=2,14, 10,06Hz, 1H), 6,21 (d, J=5,29Hz, 1H), 6,25 (dd, J=2,10, 14,82Hz, 1H), 6,46 (dd, J=10,04, 16,92Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,57 (d, J=8,84Hz, 2H), 7,81-7,87 (m, 1H), 8,15 (d, J=5,35Hz, 1H), 9,65 (s, 1H), 10,04 (s, 1H)
43	391,11	2-ciano-N-(3-(4-(4-metoxifenilil)pirimidin-2-ilamino)fenil)acetamida	B	8,8		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 6,21 (d, J=5,34Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 3H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,57 (d, J=8,84Hz, 2H), 8,72-8,76 (m, 1H), 8,16 (d, J=5,35Hz, 1H), 9,69 (s, 1H), 10,19 (s, 1H)
45	392,13	N-(3-(4-(4-metoxifenilil)pirimidin-2-ilamino)fenil)metacrilamida	B	9,4		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 1,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,48-5,49 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,21 (d, J=5,33Hz, 1H), 7,05 (t, J=8,06Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,92Hz, 2H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,57 (d, J=9,21Hz, 2H), 7,83-7,87 (m, 1H), 8,14 (d, J=5,33Hz, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,69 (s, 1H)
46	418,16	2-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)fenilamino)acetoneitrilo	B	8,5		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,98-3,01 (m, 4H), 3,71-3,74 (m, 4H), 4,36 (d, J=6,56Hz, 2H), 6,23 (d, J=5,23Hz, 1H), 6,75 (d, J=9,03Hz, 2H), 6,81 (d, J=6,65Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,69Hz, 2H), 7,36 (d, J=9,07Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,64Hz, 2H), 8,08 (d, J=5,29Hz, 1H), 9,34 (s, 1H)
47	380,13	4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)fenol	B	8,3		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,99-3,02 (m, 4H), 3,71-3,74 (m, 4H), 6,24 (d, J=5,48Hz, 1H), 6,75 (d, J=9,09Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,68Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,94Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,68Hz, 2H), 8,07 (d, J=5,29Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 10,06 (s, 1H)
48	422,14	metil 3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)benzoato	B	9,4		¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,06-3,09 (m, 4H), 3,85-3,88 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 6,33-6,35 (d, J=5,36Hz, 1H), 6,74 (d, J=9,01Hz, 2H), 7,04 (br s, 1H), 7,20 (d, J=8,97Hz, 2H), 7,54 (t, J=7,79Hz, 1H), 7,79 (ddd, J=1,23, 1,80, 7,72Hz, 1H), 8,02 (d, J=5,36Hz, 1H), 8,15-8,19 (m, 1H), 8,28-8,29 (m, 1H)
49	383,16	4-(4-metoxifenilil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina	B	9		¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,02-3,05 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,87-3,90 (m, 4H), 5,97 (d, J=5,31Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,84Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,83Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,89Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,87Hz, 2H), 7,95 (d, J=5,32Hz, 1H)
50	408,13	Ácido 3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)benzoico	B	8,2		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,97-3,01 (m, 4H), 3,71-3,75 (m, 4H), 6,47 (d, J=4,67Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,99Hz, 2H), 7,22 (d, J=8,14Hz, 2H), 7,67 (t, J=7,76Hz, 1H), 7,86 (ddd, J=1,22, 1,71, 7,70Hz, 1H), 8,11-8,17 (m, 2H), 8,14 (d, J=5,24Hz, 1H)
51	438,14	N-(3-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilil)fenil)acrilamida	B	8,7		¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,81-3,85 (m, 9H), 5,80 (dd, J=1,34, 10,13Hz, 1H), 6,21-6,30 (m, 2H), 6,45 (dd, J=1,35, 16,83Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,12 (br s, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,41 (t, 7,74Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,39Hz, 1H)
52	423,14	2-(4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilil)fenilamino)acetoneitrilo	B	8,7		¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 4,17 (d, J=6,97Hz, 2H), 6,16 (d, J=5,38Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,75Hz, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,94 (br s, 1H), 7,49 (d, J=8,68Hz, 2H), 8,03 (d, J=5,39Hz, 1H)
53	446,15	N-(cianometil)-3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)fenilamino)acetoneitrilo	C	6,4		¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,06-3,10 (m, 4H), 3,85-3,88 (m, 4H), 4,31 (d, J=5,77Hz, 2H), 6,25-6,32 (m, 1H), 6,41 (d, J=5,27Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,96Hz, 2H), 6,85 (br s, 1H), 7,15 (d, J=8,79Hz, 2H), 7,58 (t, 7,58 (t,

54	447,17	(E)-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)but-2-enamida	B	8,8	m/z 447,2 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 1,90 (dd, J=1,65, 6,90Hz, 3H), 3,06-3,09 (m, 4H), 3,85-3,88 (m, 4H), 5,95 (dd, J=1,67, 15,09Hz, 1H), 6,35 (d, J=5,43Hz, 1H), 6,78 (d, J=9,02Hz, 2H), 6,93-7,05 (m, 1H), 7,25 (d, J=9,20Hz, 2H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,42 (t, J=7,82Hz, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,97 (d, J=5,40Hz, 1H)
55	407,14	3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzamida	B	7,6	m/z 407,1 M+	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,97-3,00 (m, 4H), 3,71-3,74 (m, 4H), 6,41 (d, J=4,88Hz, 1H), 6,69 (d, J=8,97Hz, 2H), 7,24 (d, J=9,02Hz, 2H), 7,50 (br s, 1H), 7,62 (t, J=7,72Hz, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 8,09-8,16 (m, 4H), 9,37 (s, 1H)
56	426,14	N-(3-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	B	8,3	m/z 426,2 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 2,18 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 6,26 (d, J=5,37Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,88Hz, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,78 (br s, 1H), 8,05 (d, J=5,38Hz, 1H)
57	421,16	N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	B	8,2	m/z 421,1 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 2,17 (s, 3H), 3,08-3,11 (m, 4H), 3,87-3,90 (m, 4H), 6,34 (d, J=5,40Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,99Hz, 2H), 7,22 (br s, 1H), 7,26 (d, J=8,94Hz, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,42 (t, J=7,80Hz, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,85 (d, J=7,52Hz, 1H), 8,05 (d, J=5,38Hz, 1H)
58	421,16	N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	B	8,2	m/z 421,2 M+	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,11 (s, 3H), 3,16-3,27 (m, 4H), 3,83-3,92 (m, 4H), 6,49 (d, J=5,10Hz, 1H), 7,03 (br s, 2H), 7,37 (d, J=8,68Hz, 2H), 7,53 (d, J=6,86Hz, 2H), 7,77 (d, J=8,71Hz, 2H), 8,14 (d, J=5,41Hz)
59	447,17	(E)-N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)but-2-enamida	B	8,9	m/z 447,2 M+	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 1,99 (dd, J=1,55, 6,90Hz, 3H), 3,04-3,14 (m, 4H), 3,72-3,78 (m, 4H), 6,19 (dd, J=1,68, 15,24Hz, 1H), 6,55 (d, J=5,34Hz, 1H), 6,83-6,91 (m, 3H), 7,27 (d, J=8,72Hz, 2H), 7,55 (d, J=8,68, 2H), 7,84 (d, J=8,72Hz, 2H), 8,12 (d, J=5,37Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,33 (s, 1H)
60	490,22	(4-metilpiperazin-1-il)(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)metanona	B	8	m/z 490,3 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 1,25 (m, 4H), 1,56 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 3,07-3,10 (m, 4H), 3,84-3,87 (m, 4H), 6,34 (d, J=5,31Hz, 1H), 6,78 (d, J=9,01Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,23 (d, J=9,02Hz, 2H), 7,49-7,63 (m, 3H), 7,66-7,69 (m, 1H), 8,04 (d, J=5,33Hz, 1H)
61	384,13	4-(4-aminofenil)itio)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina	B	8,6	m/z 384,4 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,82 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,93 (br s, 1H), 6,15 (d, J=5,39Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,65Hz, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,92 (br s, 1H), 7,36 (d, J=8,65Hz, 2H), 7,42-7,59 (m, 5H), 8,01 (d, J=5,37Hz, 1H)
62	394,15	(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)metanol	B	8,2	m/z 394,4 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,07-3,10 (m, 4H), 3,84-3,88 (m, 4H), 4,65 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,30 (d, J=5,37Hz, 1H), 6,77 (d, J=9,02Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,70Hz, 2H), 7,42-7,59 (m, 5H), 8,01 (d, J=5,37Hz, 1H)
63	412,11	4-(3-(chlorometil)fenil)itio)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	B	9,9	m/z 411,9/413,8 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,07-3,10 (m, 4H), 3,84-3,87 (m, 4H), 4,59 (s, 2H), 6,30 (d, J=5,37Hz, 1H), 6,78 (d, J=9,08Hz, 2H), 7,01 (br s, 1H), 7,25 (d, J=8,98Hz, 2H), 7,42-7,59 (m, 3H), 7,61-7,65 (m, 1H), 8,03 (d, J=5,34Hz, 1H)
64	433,16	N-(3-(4-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-2-ilitio)fenil)iacetamida	B	8,0	m/z 432,9 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,10-3,14 (m, 4H), 3,84-3,87 (4H), 5,73 (dd, J=1,39, 10,16Hz, 1H), 6,16 (d, J=16,88Hz, 1H), 6,23 (d, J=5,86Hz, 1H), 6,41 (dd, J=1,40, 16,82Hz, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,82 (d, J=8,90Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,92Hz, 2H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,66 (br s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,98 (d, J=5,88Hz, 1H)
65	379,15	2-(3-aminofenil)itio)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-4-amina	B	7,8	m/z 379,4 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,10-3,14 (m, 4H), 3,85-3,88 (m, 4H), 6,23 (d, J=5,93Hz, 1H), 6,75 (ddd, J=0,99, 2,36, 7,99Hz, 1H), 6,83 (d, J=9,05Hz, 2H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,04 (ddd, J=1,09, 1,62, 7,58Hz, 1H), 7,13 (d, J=9,12Hz, 2H), 7,21 (t, J=7,97Hz, 1H), 7,97 (d, J=5,93Hz, 1H)
66	422,14	metil4-(2-(4-morfolinofenil)itio)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-4-amina	B	9,6	m/z 422,5 M+	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,93-2,96 (m, 4H), 3,71-3,74 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 6,56-6,61 (m, 3H), 7,18 (d, J=5,32Hz, 1H)

67	394,15	inofenilamino)pirimidin-4- ilitio)benzoato	B	8,2	m/z 394,4 M+	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,98-3,02 (m, 4H), 3,71-3,74 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,28 (d, J=5,44Hz, 1H), 6,73 (d, J=9,08Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,91Hz, 2H), 7,48 (d, J=8,47Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,30Hz, 2H), 8,10 (d, J=5,29Hz, 1H), 9,37 (s, 1H)
68	432,17	2-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzilamino)acetanitrilo	B	8,6	m/z 432,2 M+	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,98-3,01 (m, 4H), 3,55 (d, J=7,12Hz, 2H), 3,70-3,74 (m, 4H), 3,79 (d, J=5,83Hz, 2H), 6,28 (d, J=5,20Hz, 1H), 6,73 (d, J=9,05Hz, 2H), 7,33 (d, J=8,87Hz, 2H), 7,51-7,58 (m, 4H), 8,09 (d, J=5,29Hz, 1H), 9,37 (s, 1H)
69	408,13	ácido 4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzoico	B	9,0 (ancho)	m/z 408,2 M+	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,95-3,04 (m, 4H), 3,70-3,76 (m, 4H), 6,31 (d, J=5,31Hz, 1H), 6,73 (d, J=9,09Hz, 2H), 7,27 (d, J=8,76Hz, 2H), 7,53 (d, J=7,93Hz, 2H), 8,00 (d, J=8,38Hz, 2H), 8,09 (d, J=5,28Hz, 1H), 9,34 (s, 1H)
70	412,11	4-(4-(clorometil)fenil)itio)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	B	9,9	m/z 412,2/414,2 M+	¹ H RMN (CDCl ₃ + d ₂ -MeOH) δ 3,08-3,12 (m, 4H), 3,85-3,88 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 6,35 (d, J=5,40Hz, 1H), 6,81 (d, J=9,13Hz, 2H), 7,29 (d, J=9,13Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,47Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,40Hz, 2H), 8,00 (d, J=5,39Hz, 1H)
71	438,14	N-(4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	6,8	m/z 439,0 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (d, J=5,7, 1H), 7,69 (d, J=8,7, 2H), 7,56 (d, J=8,7, 2H), 7,52 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,50 (dd, J=17,7, 1,5, 1H), 6,29 (dd, J=17,1, 10,2, 1H), 6,21 (d, J=5,4, 1H), 5,34 (dd, J=10,2, 1,5, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,82 (s, 3H)
72	446,15	N-(cianometil)-4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzamida	B	8,1	m/z 446,5 M+	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,93-2,96 (m, 4H), 3,71-3,73 (m, 4H), 4,35 (d, J=5,48Hz, 1H), 6,51-6,61 (m, 3H), 7,17 (d, J=8,88Hz, 2H), 7,77 (d, J=8,48Hz, 2H), 8,2 (d, J=8,42Hz, 2H), 8,14 (d, J=5,25Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,43 (t, J=5,84Hz, 1H)
73	432,17	2-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzilamino)acetanitrilo	B	8,6	m/z 432,3 M+	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,98-3,01 (m, 4H), 3,64 (d, J=5,78Hz, 2H), 3,71-3,74 (m, 4H), 3,85 (d, J=4,28Hz, 2H), 6,27 (d, J=5,59Hz, 1H), 6,74 (d, J=9,08Hz, 2H), 7,35 (d, J=9,08Hz, 2H), 7,50 (d, J=7,94Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,31Hz, 2H), 8,10 (d, J=5,31Hz, 1H), 9,39 (s, 1H)
74	378,12	N-(4-(2-(4-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	B	8,9	m/z 378,1 M+	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J=5,4, 1H), 7,77 (d, J=8,7, 2H), 7,56 (d, J=8,7, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,7, 2H), 6,76 (d, J=8,7, 2H), 6,48 (dd, J=16,8, 1,8, 1H), 6,35 (dd, J=17,1, 10,2, 1H), 6,33 (d, J=5,4, 1H), 5,80 (dd, J=10,2, 1,8, 1H), 3,76 (s, 3H)
75	393,16	4-(3-(aminometil)fenil)itio)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	A	6,8	m/z 393,2 M+	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,07-3,10 (m, 4H), 3,84-3,98 (m, 4H), 3,91 (br s, 2H), 6,27 (d, J=5,35Hz, 1H), 6,78 (d, J=9,06Hz, 2H), 6,92 (br s, 1H), 7,27 (d, J=9,09Hz, 2H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,58-7,59 (m, 1H), 8,01 (d, J=5,36Hz, 1H)
76	446,15	2-ciano-N-(4-(2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	6,6	m/z 447,1 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (d, J=5,4, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,62 (s, 4H), 7,16 (t, J=2,1, 1H), 7,13 (t, J=8,1, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,95 (dd, J=8,1, 2,4, 1H), 6,59 (dd, J=8,1, 2,4, 1H), 6,28 (d, J=5,4,
77	433,16	N-(4-(2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	B	8,8	m/z 433,4 M+	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (d, J=5,6, 1H), 7,71 (d, J=9,1, 2H), 7,58 (d, J=8,7, 2H), 7,35 (br s, 1H), 7,21 (t, J=2,2, 1H), 7,13 (t, J=8,0, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,95-6,94 (m, 1H), 6,58 (dd, J=8,2, 2,4, 1H), 6,52-6,47 (m, 1H), 6,30 (d, J=10,1, 1H), 6,25-6,23 (m, 1H), 5,86-5,83 (m, 1H), 3,86 (t, J=4,8, 4H), 3,16 (t, J=4,8, 4H)
78	324,1	4-(4-aminofenil)itio)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-2-amina	B	8,8	m/z 324,1 M+	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J=5,4, 1H), 7,36 (d, J=8,7, 2H), 7,33 (d, J=9,0, 2H), 6,98 (br s, 1H), 6,81 (d, J=9,3, 2H), 6,74 (d, J=8,7, 2H), 6,25 (d, J=5,7, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H)

79	479,2	tert-butyl 4-(2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilacetamato	C	7,8	m/z 480,1 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (d, J = 5,0, 1H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,23 (t, J = 2,3, 1H), 7,14 (t, J = 8,1, 1H), 7,04 (br s, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,57 (dd, J = 8,3, 1,8, 1H), 6,20 (d, J = 5,3, 1H), 3,86 (t, J = 4,8, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,16 (t, J = 4,8, 4H), 1,55 (s, 9H)
80	432,15	4-(4-(1H-tetrazol-1-ilitio)fenil)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	6,6	m/z 433 [M+H] ⁺	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2,79-2,81 (m, 4H), 3,63-3,66 (m, 4H), 6,54-6,59 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 5,24 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,25 (s, 1H)
81	452,15	N-metil-N-(4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	B	8,8	m/z 452,3 M ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,11 (d, J = 4,8, 1H), 7,85 (d, J = 8,4, 2H), 7,27 (d, J = 8,4, 2H), 6,97 (br s, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 16,8, 1,8, 1H), 6,27 (d, J = 5,4, 1H), 6,14 (dd, J = 17,1, 10,8, 1H), 5,61 (dd, J = 10,2, 1,8, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,41 (s, 3H)
82	376,14	N-(4-(2-(3,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	B	9,8	m/z 376,3 M ⁺	
83	391,11	2-clano-N-(4-(2-(4-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	B	8,3 (ancho)	m/z 391,1 M ⁺	¹ H RMN (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8,11 (d, J = 5,7, 1H), 7,75 (d, J = 8,7, 2H), 7,60 (d, J = 8,7, 2H), 7,36 (d, J = 9,3, 2H), 6,74 (d, J = 9,3, 2H), 6,37 (d, J = 5,7, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (s, 1H)
84	389,13	2-clano-N-(4-(2-(3,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	B	9,4	m/z 389,2 M ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (d, J = 5,1, 1H), 7,69 (d, J = 8,7, 2H), 7,58 (d, J = 8,7, 2H), 7,13 (s, 2H), 6,77 (br s, 1H), 6,25 (d, J = 5,4, 1H), 2,26 (s, 6H)
85	509,17	2-amino-1-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)-1H-imidazole-4,5-dicarbonitrilo	A	9,3	m/z 509,1 M ⁺	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 3,00-3,03 (m, 4H), 3,71-3,74 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 6,19 (d, J = 5,30 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,12 Hz, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,37 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 9,05 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H)
86	488,24	N-(4-(2-(4-(4-pirrolidin-1-ilitio)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	B	6,3	m/z 488,3 M ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 10,32 (s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 8,15 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41-7,50 (m, 4H, TsOH), 7,20-7,05 (m, 4H, TsOH), 6,46 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,29 (s, 3H, TsOH), 2,13 (s, 3H), 2,01 (m, 4H), 1,89 (m, 4H)
87	500,24	N-(4-(2-(4-(4-pirrolidin-1-ilitio)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	B	6,5	m/z 500,2 M ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 10,60 (s, 1H), 10,33 (br s, 1H, TsOH), 9,78 (br s, 1H), 8,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 4H, TsOH), 7,11 (m, 4H, TsOH), 6,62-6,51 (m, 2H), 6,34 (dd, J = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 9,9, 1,5 Hz, 1H), 3,70-3,65 (m, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,28 (s, 3H, TsOH), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,88 (m, 2H)
88	513,23	2-clano-N-(4-(2-(4-(4-pirrolidin-1-ilitio)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	B	6,4	m/z 513,1 M ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 10,74 (s, 1H), 10,19 (br s, 1H, TsOH), 9,78 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 4H, TsOH), 7,42 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20-7,08 (m, 4H, TsOH), 6,55 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,70-3,64 (m, 4H), 3,36 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,28 (s, 3H, TsOH), 2,50-2,20 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 4H), 1,95-1,80 (m, 2H)
89	451,13	2-clano-N-(4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	B	7,9	m/z 451,3 M ⁺	¹ H RMN (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,57 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,4, 1H), 7,71 (d, J = 9,1, 2H), 7,62 (d, J = 9,1, 2H), 7,13 (s, 2H), 6,12 (d, J = 4,8, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,61 (s, 3H)
90	483,18	2-(1-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)-1H-imidazol-4-ilitio)acetatnitrilo	A	8,3	m/z 483,2 M ⁺	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 3,01-3,08 (m, 4H), 3,70 (d, J = 0,99 Hz, 2H), 3,84-3,88 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 6,21 (d, J = 5,33 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 3H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,23 (d, J = 10,10 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9,08 Hz, 2H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,36 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 5,33 Hz, 1H)
91	447,17	N-metil-N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	B	8,3	m/z 447,5 M ⁺	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,43 (dd, J = 15,0, 2,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H)

		-4-ilitio/fenil)acrilamida					¹ H, 6,15 (dd J=16,5, 10,3 Hz, 1H), 5,59 (dd J=10,0, 1,7 Hz, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,08 (m, 4H)
92	386,09	2-clano-N-(4-(2-(3-clanofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	B	8,1	m/z 386,1 M+		¹ H RMN (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,58 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,1, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,72 (d, J = 9,0, 2H), 7,62 (d, J = 8,7, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H), 6,43 (d, J = 5,4, 1H), 3,96 (s, 2H)
93	386,09	2-clano-N-(4-(2-(4-clanofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	B	8,1	m/z 386,1 M+		¹ H RMN (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,62 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,3, 1H), 7,73 (d, J = 8,7, 2H), 7,67 (d, J = 9,1, 2H), 7,62 (d, J = 8,7, 2H), 7,54 (d, J = 9,1, 2H), 6,54 (d, J = 5,5, 1H), 3,96 (s, 3H)
94	490,18	2-clano-N-(4-(2-(4-morfolinoetoxi)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	A	7,6	m/z 490,3 M+		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (d, J = 5,5, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,25 (d, J = 9,3, 2H), 6,89 (br s, 1H), 6,76 (d, J = 9,2, 2H), 6,32 (d, J = 5,2, 1H), 4,08 (t, J = 5,7, 2H), 3,75 (t, J = 4,7, 4H), 3,64 (s, 2H), 2,80 (t, J = 5,7, 2H), 2,59 (t, J = 4,8, 4H)
95	400,11	2-clano-N-(4-(2-(4-(clanometil)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	6,6	m/z 401,0 [M+H] ⁺		¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,74 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,4, 1H), 7,74 (d, J = 8,7, 2H), 7,60 (d, J = 8,7, 2H), 7,43 (d, J = 8,6, 2H), 7,06 (d, J = 8,6, 2H), 6,48 (d, J = 5,3, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,89 (s, 2H)
96	391,11	2-clano-N-(4-(2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	6,8	m/z 392,0 [M+H] ⁺		¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,68 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,4, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,24 (t, J = 2,1, 1H), 7,13 (d, J = 8,2, 1H), 7,03 (t, J = 8,1, 1H), 6,54-6,44 (m, 1H), 6,31 (d, J = 5,4, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,69 (s, 3H)
97	394,11	N-(4-(2-(3-hidroxi-4-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	B	7,7	m/z 394,3 M+		¹ H RMN (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,43 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,78 (br s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3, 1H), 7,85 (d, J = 8,7, 2H), 7,58 (d, J = 8,7, 2H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 8,7, 2,9, 1H), 6,58 (d, J = 9,1, 1H), 6,48 (dd, J = 17,0, 10,0, 1H), 6,33-6,27 (m, 1H), 5,80 (dd, J = 10,1, 2,5, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,56 (s, 3H)
98	393,16	4-(4-(aminometil)fenil)N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	A	7,1	m/z not observed		¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 3,32-3,43 (m, 4H), 3,91-4,01 (m, 4H), 4,15-4,25 (m, 2H), 6,46 (d, J=5,39Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,82Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,99Hz, 2H), 7,63-7,73 (m, 4H), 8,19 (d, J=5,37Hz, 1H), 8,54 (br s, 1H), 9,83 (s, 1H)
99	481,12	N-(4-(2-(4-(1,1-dioxotiomorfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	6,6	m/z 482,0 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,5, 1H), 7,87 (d, J = 8,7, 2H), 7,58 (d, J = 8,7, 2H), 7,25 (d, J = 8,2, 2H), 6,74 (d, J = 9,3, 2H), 6,57-6,48 (m, 2H), 6,37-6,30 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 10,0, 2,2, 1H), 3,56-3,55 (m, 4H), 3,06-3,05 (m, 4H)
100	377,09	2-clano-N-(4-(2-(3-hidroxi)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	6,3	m/z 378,0 [M+H] ⁺		¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,57 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,3, 1H), 7,71 (d, J = 8,7, 2H), 7,61 (d, J = 8,8, 2H), 7,08 (t, J = 2,0, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,89 (t, J = 8,0, 1H), 6,37-6,27 (m, 1H), 6,23 (d, J = 5,3, 1H), 3,96 (s, 2H)
101	421,12	2-clano-N-(4-(2-(3,4-dimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	6,5	m/z 422,0 [M+H] ⁺		¹ H-RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,02 (d, J = 5,4, 1H), 7,72 (d, J = 8,8, 2H), 7,58 (d, J = 8,8, 2H), 7,09 (d, J = 2,5, 1H), 6,97 (dd, J = 2,5, 8,7, 1H), 6,71 (d, J = 8,8, 1H), 6,38 (d, J = 5,4, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)
102	407,11	2-clano-N-(4-(2-(4-hidroxi-3-metoxi)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	6,2	m/z 408,0 [M+H] ⁺		¹ H-RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,99 (d, J = 5,4, 1H), 7,72 (d, J = 8,8, 2H), 7,58 (d, J = 8,8, 2H), 6,91 (d, J = 2,5, 1H), 6,85 (dd, J = 2,6, 8,7, 1H), 6,68 (d, J = 8,8, 1H), 6,35 (d, J = 5,4, 1H), 3,81 (s, 3H)
103	376,11	N-(4-(2-(3-aminofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	6,2	m/z 377,1 [M+H] ⁺		¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,56 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,3, 1H), 7,71 (d, J = 8,7, 2H), 7,60 (d, J = 8,7, 2H), 6,85-6,68 (m, 3H), 6,25-6,08 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,95 (s, 2H)

104	445,16	4-(4-((2-(3-ciano-2-fenil)-2-cianoacetamida	C	6.8	m/z 446,1 [M+H] ⁺	(300MHz, CDCl ₃) δ 10.96 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.10 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.61 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.47 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.73 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.08 (s, 3H)
105	378,12	N-(4-(2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	B	8.5	m/z 378,4 M ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.05 (d, J = 4.9, 1H), 7.71 (d, J = 8.7, 2H), 7.58 (d, J = 8.7, 2H), 7.43 (br s, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.13 (t, J = 8.1, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.31 (d, J = 10.5, 1H), 6.25 (d, J = 11.0, 1H), 5.85-5.82 (m, 1H), 3.78 (s, 3H)
106	430,16	2-ciano-N-(4-(2-(3-(pirrolidin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	7.4	m/z 431,1 [M+H] ⁺	H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.3, 1H), 7.71 (d, J = 8.8, 2H), 7.60 (d, J = 8.7, 2H), 6.99-6.78 (m, 3H), 6.21 (d, J = 5.3, 1H), 6.17-6.09 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.16 (t, J = 6.4, 4H), 1.92 (dd, J = 5.0, 8.0, 5H).
107	460,17	2-ciano-N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzil)acetamida	B	7.6	m/z 460,1 M ⁺	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2.99-3.02 (m, 4H), 3.71-3.73 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.39-4.41 (m, 2H), 6.22 (d, J=4.93Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.04Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.62Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.41Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.23Hz, 2H), 8.10 (d, J=5.28Hz, 1H), 8.67-8.82 (m, 1H), 9.38 (s, 1H)
108	487,18	N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzil)acetamida	B	7.2	m/z 486,9 M ⁺	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2.99-3.03 (m, 4H), 3.70-3.73 (m, 4H), 4.51 (d, J=6.74Hz, 2H), 6.21 (d, J=5.34Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.95Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.74Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.21Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.28Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.28Hz, 1H), 8.51-8.59 (m, 1H), 12.47 (brs, 1H)
109	446,16	4-(4-((1H-tetrazol-1-il)metil)fenil)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-ilitio	B	7.8	m/z 446,1 M ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ + d ₃ -MeOH) δ 3.09-3.12 (m, 4H), 3.85-3.89 (m, 4H), 5.67 (s, 2H), 6.27 (d, J=5.36Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.10Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 5H), 7.66 (d, J=8.38Hz, 2H), 8.08 (d, J=5.35Hz, 1H), 8.65 (s, 1H)
110	433,16	N-(3-(2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	B	8.3	m/z 433 M ⁺	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 3.01-3.04 (m, 4H), 3.70-3.74 (m, 4H), 5.78 (dd, J=2.11, 9.24Hz, 1H), 6.26 (dd, J=2.15, 16.96Hz, 1H), 6.34 (d, J=5.28Hz, 1H), 6.45 (dd, J=9.90, 16.92Hz, 1H), 6.48-6.58 (m, 1H), 6.97 (t, J=8.10Hz, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.34 (ddd, J=1.08, 7.71, 7.70Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.87Hz, 1H), 7.83 (ddd, J=1.02, 2.09, 8.22Hz, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 8.17 (d, J=5.31Hz, 1H), 9.47
111	447,17	N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzil)acrilamida	B	7.7	m/z 447,4 M ⁺	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 3.00-3.03 (m, 4H), 3.71-3.74 (m, 4H), 4.46 (d, J=5.95Hz, 2H), 5.64 (dd, J=2.31, 9.99Hz, 1H), 6.15 (dd, J=2.30, 17.09Hz, 1H), 6.23 (d, J=4.99Hz, 1H), 6.31 (d, J=9.99Hz, 1H), 6.28 (d, J=5.27Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.14Hz, 2H), 7.37 (d, J=9.02Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.42Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.33Hz, 2H), 8.10 (d, J=5.27Hz, 1H), 8.68 (t, J=6.25Hz, 1H), 9.38 (s, 1H)
112	447,17	N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzil)acrilamida	B	7.8	m/z 447,4 M ⁺	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2.99-3.02 (m, 4H), 3.71-3.74 (m, 4H), 4.41 (d, J=6.05Hz, 2H), 5.62 (dd, J=2.34, 9.96Hz, 1H), 6.12 (dd, J=2.34, 17.10Hz, 1H), 6.27 (dd, J=9.95, 17.07Hz, 1H), 6.28 (d, J=5.27Hz, 1H), 6.74 (d, J=9.07Hz, 2H), 7.35 (d, J=9.05Hz, 2H), 7.43-7.53 (m, 4H), 8.12 (d, J=5.29Hz, 1H), 8.76 (t, J=5.96Hz, 1H), 9.37 (s, 1H)
113	460,17	2-ciano-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzil)acetamida	B	7.7	m/z 460,5 M ⁺	¹ H RMN (d ₆ -DMSO) δ 2.99-3.02 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.71-3.75 (m, 4H), 4.35 (d, J=5.93Hz, 2H), 6.27 (d, J=5.52Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.10Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.68Hz, 2H), 7.48-7.55 (m, 4H), 8.11 (d, J=5.29Hz, 1H), 8.76 (t, J=5.25Hz, 1H), 9.38 (s, 1H)
114	509,19	N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)cinnamamida	C	7.5	m/z 510,1 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.6 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 5.1, 1H), 7.91 (d, J = 8.7, 2H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.1, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.7, 2H), 6.89 (d, J = 16.2, 1H), 6.62-6.53 (m, 3H), 3.59 (m, 4H), 2.91 (m, 4H)
115	447,17	N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzil)acrilamida	C	6.9	m/z 448,1 [M+H] ⁺	H-RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (d, J = 5.4, 1H), 7.98 (ddd, J = 1.1, 2.1, 8.2, 1H), 7.88 (t, J = 1.8, 1H), 7.47 (t, J = 7.9, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.25 (d, J = 9.1, 2H), 6.77 (d, J = 9.0, 2H), 6.46 (d, J =

116	473.15	N-(4-(2-(4-morfolinilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)etan-2-carboxamida	C	6.9	m/z 474 [M+H] ⁺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.5 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.12 (d, J = 5.1, 1H), 8.02-7.98 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.7, 2H), 7.43 (dd, J = 3.6, 0.9, 1H), 7.17 (d, J = 9.0, 2H), 6.76 (dd, J = 3.6, 1.5, 1H), 6.60 (d, J = 9.0, 2H), 6.54 (d, J = 5.1, 1H), 3.52 (m, 4H), 2.87 (m, 4H)
117	409.16	4-(4-amino-3-metoxifenil)-N-(4-morfolinilamino)pirimidin-2-amina	C	6.8	m/z 410 [M+H] ⁺	(300MHz, CDCl ₃) δ 7.98 (d, J=4.8, 1H), 7.33 (d, J=8.4, 2H), 7.05 (dd, J=1.8, 7.8, 1H), 6.97 (d, J=1.8, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.83 (d, J=9.3, 2H), 6.75 (d, J=7.8, 1H), 6.24 (d, J=5.4, 1H), 3.82-3.88 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.08-3.13 (m, 4H).
118	373.1	N-(4-(2-(3-cianofenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	C	6.9	m/z 374.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.5, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7, 3H), 7.61 (d, J = 8.2, 2H), 7.33 (d, J = 5.0, 2H), 6.52-6.28 (m, 3H), 5.82 (dd, J = 10.0, 1.8, 1H)
119	414.08	3-cloro-N-(3-(2-(4-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)propanamida	C	7.1	m/z 415.0/417.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (CDCl ₃ + d ₂ -MeOH) δ 2.80 (t, J=6.47Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (t, J=6.50Hz, 2H), 6.35 (d, J=5.38Hz, 1H), 6.76 (d, J=9.10Hz, 2H), 7.26 (d, J=9.30Hz, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.76Hz, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.00 (d, J=5.39Hz, 1H)
120	378.12	N-(3-(2-(4-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	C	6.9	m/z 379 [M+H] ⁺	¹ H NMR (CDCl ₃ + d ₂ -MeOH) δ 3.79 (s, 3H), 5.77 (dd, J=1.45, 10.14Hz, 1H), 6.25 (dd, J=10.14, 16.87Hz, 1H), 6.36 (d, J=5.37Hz, 1H), 6.44 (dd, J=1.45, 16.87Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.14Hz, 2H), 7.26 (d, J=9.00Hz, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.43 (t, J=7.67Hz, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.91 (d, J=7.04Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.38Hz, 1H)
121	509.17	2-amino-1-(3-(2-(4-morfolinilamino)pirimidin-4-ilio)benzilo)-1H-imidazol-4,5-dicarbonitrilo	C	6.7	m/z 510.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (d ₂ -DMSO) δ 12.96-13.10 (m, 4H), 3.71-3.74 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 6.29 (d, J=5.17Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.71Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.54-7.64 (m, 3H), 8.11 (d, J=5.27Hz, 1H), 9.38 (s, 1H)
122	487.18	N-(3-(2-(4-morfolinilamino)pirimidin-4-ilio)benzil)-1H-imidazol-4-carboxamida	C	6.1	m/z 488.1 [M+H] ⁺	¹ H NMR (CDCl ₃ + d ₂ -MeOH) δ 3.07-3.10 (m, 4H), 3.84-3.87 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 6.28 (d, J=5.40Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.02Hz, 2H), 7.33 (d, J=9.10Hz, 2H), 7.40-7.51 (m, 4H), 7.63 (m, 2H), 7.98 (d, J=5.39Hz, 1H)
123	463.17	N-(2-metoxi-4-(2-(4-morfolinilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	C	6.9	m/z 464.1 [M+H] ⁺	(300MHz, CDCl ₃) δ 8.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.03 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.48 (dd, J=16.8, 1.2Hz, 1H), 6.37-6.27 (m, 2H), 5.83 (dd, J=9.9, 1.5Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (m, 4H), 3.06 (m, 4H)
124	447.17	N-(4-(5-metil-2-(4-morfolinilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	C	6.8	m/z 448.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.5 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4, 2H), 7.55 (d, J = 9.0, 2H), 6.98 (d, J = 9.3, 2H), 6.52 (dd, J = 16.8, 10.2, 1H), 6.46 (d, J = 9.3, 2H), 6.34 (dd, J = 16.8, 2.1, 1H), 5.86 (dd, J = 9.9, 2.1, 1H), 3.64 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.13 (s, 3H)
125	459.17	N-(4-(5-metil-2-(4-morfolinilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)but-2-enamida	C	6.9	m/z 460.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.0 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7, 2H), 7.53 (d, J = 8.7, 2H), 6.96 (d, J = 9.3, 2H), 6.46 (d, J = 9.0, 2H), 3.73 (m, 4H), 2.93 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)
126	393.16	4-(4-amino)fenil-5-metil-N-(4-morfolinilamino)pirimidin-2-amina	C	6.8	m/z 394.2 [M+H] ⁺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.02 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4, 2H), 7.12 (d, J = 9.3, 2H), 6.69 (d, J = 8.7, 2H), 6.64 (d, J = 9.0, 2H), 5.68 (br s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.99 (m, 4H), 2.08 (s, 3H)

127	444,17	4-((4-((1H-imidazol-1-yl)methyl)fenil)io)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	6,3	m/z 445,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ + d ₂ -MeOH) δ 3,09-3,12 (m, 4H), 3,86-3,89 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 6,21 (d, J = 5,39 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,02 Hz, 2H), 6,97-6,98 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,87 Hz, 2H), 7,60-7,63 (m, 3H), 7,99 (d, J = 5,39 Hz, 1H)
128	483,18	2-(1-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzil)-1H-imidazol-4-ili)acetanitrilo	C	6,4	m/z 484,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ + d ₂ -MeOH) δ 3,07-3,10 (m, 4H), 3,86-3,89 (m, 2H), 3,86-3,89 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 6,31-6,33 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 6,87 (br s, 1H), 7,27 (d, J = 8,96 Hz, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 8,01 (d, J = 5,35 Hz, 1H)
129	444,17	4-(3-((1H-imidazol-1-yl)methyl)fenil)io)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	6,4	m/z 445,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ + d ₂ -MeOH) δ 3,06-3,09 (m, 4H), 3,86-3,89 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 6,30 (s, J = 5,37 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,05 Hz, 2H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,29 (d, J = 9,09 Hz, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,56-7,57 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 8,01 (d, J = 5,36 Hz, 1H)
130	473,15	N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)furan-2-carboxamida	C	6,8	m/z 474,2 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,38 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,3, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,39-7,23 (m, 4H), 6,77-6,63 (m, 3H), 6,42 (d, J = 5,0, 1H), 3,69 (t, J = 4,8, 4H), 2,93 (t, J = 4,8, 4H)
131	373,1	N-(4-(2-(4-cianofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	6,9	m/z 374,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, Acetona) δ 9,68 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,5, 1H), 7,95 (d, J = 8,2, 2H), 7,75 (d, J = 8,7, 2H), 7,61 (d, J = 8,7, 2H), 7,51 (d, J = 8,7, 2H), 6,63 (d, J = 5,0, 1H), 6,58-6,38 (m, 2H), 5,78 (dd, J = 9,1, 2,7, 1H)
132	456,06	4-(3-(bromometil)fenil)io)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	7,5	m/z 457,1/459,1 [M+H] ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃) δ 3,07-3,10 (m, 4H), 3,84-3,88 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 6,30 (d, J = 5,37 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,02 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,90 Hz, 2H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 1H), 8,03 (d, J = 5,34 Hz, 1H)
133	445,17	4-(3-((1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)fenil)io)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	6,3	m/z 446,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ + d ₂ -MeOH) δ 3,07-3,10 (m, 4H), 3,86-3,89 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 6,31 (d, J = 5,33 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,11 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 9,14 Hz, 2H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,37 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H)
134	447,17	N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)metacrilamida	C	6,9	m/z 448,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃ MeOD) δ 7,28 (d, J = 9,0, 2H), 6,80 (d, J = 9,0, 2H), 6,35 (d, J = 5,4, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,08 (s, 3H)
135	435,17	N-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	6,5	m/z 436,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,3 (br s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7, 2H), 7,51 (d, J = 8,7, 2H), 7,00 (d, J = 8,7, 2H), 6,49 (d, J = 9,0, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H)
136	403,15	4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzonitrilo	C	7,3	m/z 404,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,94 (d, J = 1,0, 1H), 7,71 (AB, J = 8,5, 2H), 7,69 (AB, J = 8,5, 2H), 6,93 (d, J = 9,0, 2H), 6,75 (br s, 1H), 6,64 (d, J = 9,0, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,20 (d, J = 1,0, 2H)
137	389,13	4-(2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzonitrilo	C	7,1	m/z 390,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (d, J = 5,5, 1H), 7,71 (AB, J = 8,5, 2H), 7,69 (AB, J = 8,5, 2H), 7,01 (br s, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 8,0, 2,0, 1H), 6,60 (dd, J = 8,0, 2,0, 1H), 6,46 (d, J = 5,5, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,12 (m, 4H)
138	404,14	5-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)picolinonitrilo	C	6,9	m/z 405,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 8,1, 0,9, 1H), 6,95 (d, J = 9,0, 2H), 6,73 (br s, 1H), 6,70 (d, J = 9,0, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,14 (m, 4H), 2,21 (s, 3H)
139	390,13	5-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)picolinonitrilo	C	6,6	m/z 391,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,85 (dd, J = 2,4, 0,9, 1H), 8,13 (d, J = 5,4, 1H), 8,02 (dd, J = 7,5, 2,4, 1H), 7,69 (dd, J = 7,8, 0,9, 1H), 7,07 (d, J = 8,4, 2H), 6,92 (br s, 1H), 6,75 (d, J = 8,7, 2H), 6,58 (d, J = 5,1, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,14 (m, 4H)

140	441,09	4-{4-(4-(ciano metoxi)-3-metil fenilil)-5-metil pirimidin-2-ilamino} bencenosulfonamida	C	7,0	m/z 442,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,75 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, J = 9,0, 2H), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,04 (br s, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)
141	451,04	4-{4-(3-cloro-4-(cianometoxi)fenilil)-5-metil pirimidin-2-ilamino} bencenosulfonamida	C	7,0	m/z 462,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,5, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,0, 1H), 7,46 (d, J = 9,0, 1H), 7,40 (d, J = 9,5, 2H), 7,31 (d, J = 9,0, 2H), 7,06 (br s, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,18 (s, 3H)
142	457,09	4-{4-(4-(ciano metoxi)-3-metoxifenilil)-5-metil pirimidin-2-ilamino} bencenosulfonamida	C	6,6	m/z 458,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 7H), 7,05 (br s, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)
143	447,17	2-(2-metil-4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)fenoxi)acetonnitrilo	C	7,5	m/z 448,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 3H), 6,74 (br s, 1H), 6,59 (d, J = 9,3, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)
144	467,12	2-(2-cloro-4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)fenoxi)acetonnitrilo	C	7,5	m/z 468,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,8, 1H), 7,49 (dd, J = 8,7, 1,8, 1H), 7,10 (d, J = 8,7, 1H), 7,00 (d, J = 9,0, 2H), 6,73 (br s, 1H), 6,66 (d, J = 9,0, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,18 (s, 3H)
145	463,17	2-(2-metoxi-4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)fenoxi)acetonnitrilo	C	7,0	m/z 464,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,21-7,09 (m, 3H), 7,00 (d, J = 9,3, 2H), 6,78 (br s, 1H), 6,64 (d, J = 9,0, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,08 (m, 4H), 2,19 (s, 3H)
146	404,14	5-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)nicotinitrilo	C	6,56	m/z 405,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,26 (d, J = 1,8, 1H), 9,17 (br s, 1H), 8,99 (d, J = 2,7, 1H), 8,65 (t, J = 1,8, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,4, 2H), 6,59 (d, J = 9,3, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,17 (s, 3H)
147	490,03	4-(4-iodofenilil)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	7,8	m/z 491,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,40 (br s, 1H), 8,13 (d, J = 4,8, 1H), 7,91 (d, J = 8,4, 2H), 7,41 (d, J = 8,4, 2H), 7,21 (d, J = 9,0, 2H), 6,69 (d, J = 9,3, 2H), 6,51 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,04 (m, 4H)
148	516,19	etil 1-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)benzil)-1H-imidazol-2-carboxilato	E	9,4	m/z 517,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (d, J = 5,4, 1H), 7,59 (d, J = 8,4, 2H), 7,35 (d, J = 9,3, 2H), 7,26 (d, J = 8,1, 2H), 7,23 (d, J = 0,9, 1H), 7,12 (d, J = 0,9, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,84 (d, J = 9,0, 2H), 6,21 (d, J = 5,7, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,38 (s, J = 7,2, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 1,41 (t, J = 7,2, 3H)
149	487,18	1-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)benzil)-1H-imidazol-2-carboxamida	C	6,2	m/z 488,3	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,41 (br s, 1H), 8,11 (d, J = 5,4, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,77 (d, J = 9,3, 2H), 6,22 (d, J = 5,1, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,30 (br s, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,02 (m, 4H)
150	469,17	1-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilil)benzil)-1H-imidazol-2-carbonitrilo	C	6,7	m/z 470,3	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (d, J = 5,7, 1H), 7,65 (d, J = 8,4, 2H), 7,36 (d, J = 8,7, 2H), 7,30 (d, J = 8,4, 2H), 7,26 (d, J = 1,2, 1H), 7,12 (d, J = 1,2, 1H), 6,90 (brs, 1H), 6,83 (d, J = 8,7, 2H), 6,25 (d, J = 5,4, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,10 (m, 4H)
151	405,14	5-(5-metil-2-(4-	C	6,8	m/z 406,2	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,22 (s, 2H), 9,20 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,4, 2H), 6,65 (d,

						$J = 9.0, 2\text{H}$), 3.74 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)
152	508,09		C	7,4	m/z 509,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃), δ 8.20 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 8.09 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 7.74 (AB, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.67 (AB, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.24 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 6.94 (br s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4, 2\text{H}$), 6.75 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 6.44 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 3.84 (m, 4H), 3.05 (m, 4H)
153	467,15		C	7,1	m/z 468,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 9.54 (s, 2H), 9.40 (br s, 1H), 8.16 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 8.13 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 7.84 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 7.24 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 6.57 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 6.53 (d, $J = 5.1, 1\text{H}$), 3.64 (m, 4H), 2.79 (m, 4H)
154	499,12		C	7,4	m/z 500,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃), δ 8.40 (d, $J = 5.7, 1\text{H}$), 8.10 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 7.75 (AB, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.66 (AB, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.26 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 7.03 (d, $J = 5.7, 1\text{H}$), 6.89 (br s, 1H), 6.76 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 6.43 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 3.86 (m, 4H), 3.06 (m, 4H)
155	471,16		C	7,0	m/z 472,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃), δ 8.06 (d, $J = 5.1, 1\text{H}$), 7.69 (d, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.46 (d, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.35 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 6.86 (br s, 1H), 6.83 (d, $J = 9.3, 2\text{H}$), 6.29 (d, $J = 5.7, 1\text{H}$), 5.79 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.11 (m, 4H)
156	471,16		C	7,1	m/z 472,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃), δ 8.05 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 7.67 (d, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.46 (d, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.33 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 6.86 (br s, 1H), 6.82 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 6.27 (d, $J = 5.1, 1\text{H}$), 5.91 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.11 (m, 4H)
157	469,17		C	6,4	m/z 470,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃), δ 8.05 (d, $J = 5.1, 1\text{H}$), 7.65 (d, $J = 8.4, 2\text{H}$), 7.60 (d, $J = 1.2, 1\text{H}$), 7.47 (d, $J = 1.5, 1\text{H}$), 7.36 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 7.24 (d, $J = 8.4, 2\text{H}$), 6.88 (br s, 1H), 6.83 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 6.24 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 5.21 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.10 (m, 4H)
158	469,17		C	6,4	m/z 470,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃), δ 8.04 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 7.72 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.1, 2\text{H}$), 7.37 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 7.30 (d, $J = 8.1, 2\text{H}$), 6.92 (br s, 1H), 6.84 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 6.24 (d, $J = 5.7, 1\text{H}$), 5.31 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.10 (m, 4H)
159	586		C	7,9	m/z 587,0 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃), δ 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 7.71 (AB, $J = 8.7, 2\text{H}$), 7.62 (AB, $J = 8.7, 2\text{H}$), 7.24 (d, $J = 8.4, 2\text{H}$), 6.91 (br s, 1H), 6.77 (d, $J = 9.0, 2\text{H}$), 6.39 (d, $J = 5.4, 1\text{H}$), 3.85 (m, 4H), 3.09 (m, 4H)
160	427,12		C	7,0	m/z 428,1/430,1 [M+H] ⁺	(300)MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO), δ 8.86 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 5.1, 1\text{H}$), 6.86 (d, $J = 9.6, 2\text{H}$), 6.82 (d, $J = 8.4, 1\text{H}$), 6.27 (d, $J = 9.6, 2\text{H}$), 6.23 (d, $J = 6.0, 1\text{H}$), 5.82 (d, $J = 5.1, 1\text{H}$), 5.35 (br s, 2H), 3.25-3.29 (m, 4H), 2.53-2.56 (m, 4H), 1.73 (s, 3H).
161	481,13		C	6,8	m/z 482,3/484,3 [M+H] ⁺	(300)MHz, CDCl ₃), δ 9.87 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 6.62 (m, 3H), 6.53 (br s, 1H), 6.32 (dd, $J = 16.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 5.85 (dd, $J = 10.2, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (m, 4H), 2.93 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

162	407,18	4-(4-amino-2-metilfenil)-5-metil-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	7,0	m/z 408,3 [M+H] ⁺	(300MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,0, 1H), 7,03 (d, J = 9,5, 2H), 6,74-6,70 (m, 3H), 6,60 (dd, J = 8,0, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).
163	461,19	N-(3-metil-4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	C	7,0	m/z 462,3 [M+H] ⁺	(300MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, J = 1,8Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 2,1Hz, 1H), 7,36 (br.s, 1H), 6,94 (d, J = 8,7Hz, 2H), 6,81 (br.s, 1H), 6,60 (d, J = 8,7Hz, 2H), 6,52 (dd, J = 16,5, 1,5Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 16,8, 10,5Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,2, 1,2Hz, 1H), 3,78 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)
164	475,2	N-(3,5-dimetil-4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	C	7,2	m/z 476,3 [M+H] ⁺	(300MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,3Hz, 2H), 6,79 (br.s, 1H), 6,60 (d, J = 9,0Hz, 2H), 6,50 (dd, J = 16,8, 1,2Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 16,8, 10,2Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,2, 1,5Hz, 1H), 3,79 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 2,39 (s, 6H), 2,42 (s, 3H)
165	421,19	4-(4-amino-2,6-dimetilfenil)-5-metil-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	7,2	m/z 422,4 [M+H] ⁺	(300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,00 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,0, 2H), 6,84 (d, J = 9,0, 2H), 6,49 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 4H), 3,00-2,97 (m, 4H), 2,15 (s, 9H).
166	433,19	5-metil-N-(4-morfolinofenil)-4-(1,2,3,4-tetraidroquinolin-6-iltio)pirimidin-2-amina	C	7,6	m/z 434,4 [M+H] ⁺	(300MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,08 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (m, 3H)
167	419,18	4-(indolin-5-iltio)-5-metil-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	7,3	m/z 420,4,4 [M+H] ⁺	
168	487,2	1-(6-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iltio)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona	C	7,4	m/z 488,4 [M+H] ⁺	
169	441,14	4-(4-amino-2-cloro-3-metilfenil)-5-metil-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	7,3	m/z 442,3 [M+H] ⁺	
170	473,19	1-(5-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iltio)indolin-1-il)prop-2-en-1-ona	C	7,2	m/z 474,3 [M+H] ⁺	
171	495,15	N-(3-cloro-2-metil-4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	C	7,1	m/z 496,3 [M+H] ⁺	
172	461,15	4-(4-amino-3-	C	7,5	m/z 462,3	

		(trifluorometil)fenilitio)-5-metil-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina		[M+H] ⁺	
173	461.19	N-metil-N-(4-(5-metil-2-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carbonitrilo	C	m/z 462.3 [M+H] ⁺	7.0
174	458.19	5-(5-metil-2-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carbonitrilo	C	m/z 459.4 [M+H] ⁺	7.3
175	472.2	2-(6-(5-metil-2-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carbonitrilo	C	m/z 473.4 [M+H] ⁺	7.3
176	316.14	5-metil-4-(metilto)-N-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzamida	C	m/z 317.3 [M+H] ⁺	6.9
177	460.17	N-(cianometil)-4-(5-metil-2-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzamida	C	m/z 461.3 [M+H] ⁺	6.4
178	420.16	1-(4-(5-metil-2-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)etanolona	C	m/z 421.4 [M+H] ⁺	7.1
179	464.16	(E)-2-(hidroximetil)-N-(4-(5-metil-2-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	m/z 465.4 [M+H] ⁺	6.5
180	393.16	4-(3-amino)fenilto)-5-metil-N-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-2-amina	C	m/z 394.3 [M+H] ⁺	6.6
181	527.2	N-(4-(4-metil-2-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)-2-tenoacetamida	C	m/z 528.3 [M+H] ⁺	7.5
182	513.18	N-(4-(2-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)-2-tenoacetamida	C	m/z 514.3 [M+H] ⁺	7.2
183	481.16	N-(3-(5-metil-2-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)-2-	E	m/z 482.3 [M+H] ⁺	9.7

184	535,1	(metililio)acetamida N-(metilsulfonyl)-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil) metanesulfonamida	B	8,7	m/z535,1 M+	¹ H RMN (300MHz, CDC ₃) δ 3,07-3,10 (m, 4H), 3,42 (s, 6H), 3,84-3,87 (m, 4H), 6,41 (d, J=5,34Hz, 1H), 6,83 (d, J=9,02Hz, 2H), 7,13 (br s, 1H), 7,36 (d, J=8,98Hz, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,54 (t, J=8,04Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H) 8,08 (d, J=5,35Hz, 1H)
185	494,19	3-(4-(2-(4-morfolinofenil amino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)metil)benzonitrilile	B	9,7	m/z494,3 M+	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,99-3,02 (m, 4H), 3,69-3,72 (m, 4H), 4,41 (d, J=6,14Hz, 2H), 6,19 (d, J=5,34Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,75Hz, 2H), 6,77 (d, J=9,12Hz, 2H), 6,93 (t, J=6,15Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,64Hz, 2H), 7,38 (d, J=9,05Hz, 2H), 7,56 (d, J=7,86Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,81-7,84 (m, 1H), 8,05 (d, J=5,30Hz, 1H), 9,32 (s, 1H)
186	535,1	N-(metilsulfonyl)-N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil) metanesulfonamida	B	8,6	m/z535,6 M+	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,99-3,03 (m, 4H), 3,57 (s, 6H), 3,70-3,73 (m, 4H), 6,35 (d, J=5,31Hz, 1H), 6,83 (d, J=9,14Hz, 2H), 7,45 (d, J=9,03Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,64Hz, 2H), 7,77 (d, J=8,64Hz, 2H), 8,19 (d, J=5,26Hz, 1H), 9,47 (s, 1H)
187	509,16	6-cloro-N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)nicotinamida	B	9,0	m/z509,5 M+	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,88-2,92 (m, 4H), 3,54-3,56 (m, 4H), 6,45 (d, J=5,08Hz, 1H), 6,67 (d, J=9,04Hz, 2H), 7,26 (d, J=8,63Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,66Hz, 2H), 7,98 (d, J=8,70Hz, 2H), 8,12 (d, J=5,28Hz, 1H), 8,29 (d, J=8,10Hz, 1H), 8,58 (dd, J=2,20, 8,10Hz, 1H), 9,25-9,32 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 10,93 (s, 1H)
188	509,17	2-(2-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)-2-oxoet acetat	G	6,0	m/z 510,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,13 (d, J=0,66Hz, 3H), 2,89-2,92 (m, 4H), 3,69-3,72 (m, 4H), 4,23 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 6,49 (d, J=9,11Hz, 2H), 7,02 (d, J=9,08Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,71Hz, 2H), 7,86 (d, J=8,74Hz, 2H), 8,00 (d, J=0,68Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,25 (s, 1H)
189	523,19	metil 2-(2-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)-2-oxoetato)acetat	C	6,6	m/z 524,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDC ₃) δ 2,18 (s, 3H), 3,00-3,03 (m, 4H), 3,78-3,82 (m, 4H), 3,81 (s, 4H), 4,23 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,63 (d, J=9,02Hz, 2H), 6,75 (br s, 1H), 7,02 (d, J=9,03Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,64Hz, 2H), 7,78 (d, J=8,66Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 9,24 (br s, 1H)
190	491,16	4-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)morfoline-3,5-dione	C	6,6	m/z 492,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDC ₃) δ 2,19 (s, 3H), 3,04-3,07 (m, 4H), 3,82-3,85 (m, 4H), 4,54 (s, 4H), 6,77 (d, J=9,04Hz, 2H), 6,86 (brs, 1H), 7,18 (d, J=8,97Hz, 2H), 7,26 (d, J=8,54Hz, 2H), 7,72 (d, J=8,54Hz, 2H), 7,79 (s, 1H)
191	324,1	4-(4-(4-aminofenililio)-5-metilpirimidin-2-ililamin)fenol	C	6,2	m/z 325,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,09 (d, J=0,61Hz, 3H), 6,46 (d, J=8,66Hz, 2H), 6,68 (d, J=8,63Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,97Hz, 2H), 7,17 (d, J=8,56Hz, 2H), 7,93 (d, J=0,68Hz, 1H), 8,71 9s, 1H), 8,92 (s, 1H)
192	580,23	4-bencil-1-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)piperazine-2,6-dione	C	7,3	m/z581,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDC ₃) δ 2,18 (d, J=0,47Hz, 3H), 3,03-3,06 (m, 4H), 3,57 (s, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,77-3,80 (m, 4H), 6,78 (d, J=9,07Hz, 2H), 6,89 (brs, 1H), 7,18 (d, J=8,88Hz, 2H), 7,22 (d, J=8,61Hz, 2H), 7,31-7,45 (m, 5H), 7,68 (d, J=8,64Hz, 2H), 7,91 (brs, 1H)
193	400,08	2-cloro-N-(4-(2-(4-hidroxiifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilitio)he cetamida	C	6,5	m/z 401,2/403,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,12 (d, J=0,49Hz, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,36 (d, J=8,97Hz, 2H), 6,99 (d, J=9,16Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,68Hz, 2H), 7,76 (d, J=8,74Hz, 2H), 8,00 (d, J=0,68Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 10,58 (s, 1H)
194	400,08	2-cloro-N-(4-(2-(3-hidroxiifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilitio)he cetamida	C	6,5	m/z 401,2/403,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,15 (d, J=0,67Hz, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,24 (ddd, J=1,17, 2,42, 7,93Hz, 1H), 6,58-6,65 (m, 2H), 6,67-6,74 (m, 1H), 7,55 (d, J=8,71Hz, 2H), 7,77 (d, J=8,83Hz, 2H), 8,07 (d, J=0,74Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,67 (s, 1H)

195	416,05		ilto)fenil)acetamida						¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,16 (d, J=0,65Hz, 3H), 4,32 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 6,66-6,72 (m, 2H), 6,69-7,05 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,55 (d, J=8,77Hz, 2H), 7,76 (d, J=8,77Hz, 2H), 8,09 (d, J=0,73Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,66 (s, 1H)
196	324,1	C	7,2	m/z 417,2/419,2 [M+H] ⁺					¹ H RMN (300MHz, CDCl ₃) δ 2,19 (d, J=0,65Hz, 3H), 4,10 (br s, 2H), 6,37-6,48 (m, 2H), 6,81 (d, J=8,65Hz, 2H), 6,95 (br s, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,65Hz, 2H), 7,88 (d, J=0,66Hz, 1H)
197	493,16	C	6,4	m/z 325,3 [M+H] ⁺					¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,14 (d, J=0,56Hz, 3H), 2,92-2,95 (m, 4H), 3,07-3,11 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,69-3,72 (m, 4H), 4,06-4,10 (m, 2H), 6,59 (d, J=9,14Hz, 2H), 7,12 (d, J=9,05 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,76Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,76 Hz, 2H), 8,04 (d, J=0,69Hz, 1H), 9,12 (s, 1H)
198	484,18	C	7,1	m/z 494,2 [M+H] ⁺					¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,98-3,01 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,27-6,29 (m, 3H), 6,73 (d, J=9,02Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,83Hz, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 3H), 8,11 (d, J=5,29Hz, 1H), 9,39 (s, 1H)
199	484,18	C	6,2	m/z 485,2 [M+H] ⁺					¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,99-3,02 (m, 4H), 3,71-3,75 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,26 (d, J=5,20Hz, 1H), 6,75 (d, J=9,00Hz, 2H), 7,35 (d, J=9,26Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,49-7,62 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 8,10 (d, J=5,29Hz, 1H), 9,38 (s, 1H)
200	444,17	C	6,2	m/z 445,2 [M+H] ⁺					¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 3,01-3,04 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 5,46 (s, 2H), 6,26 (d, J=5,08Hz, 1H), 6,31 (dd, J=1,92, 2,33Hz, 1H), 6,77 (d, J=9,13Hz, 2H), 7,30 (d, J=8,47Hz, 2H), 7,37 (d, J=8,95Hz, 2H), 7,51 (dd, J=0,68, 1,86Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,33Hz, 2H), 7,88 (dd, J=0,68, 2,25Hz, 1H), 8,10 (d, J=5,31Hz, 1H), 9,38 (s, 1H)
201	494,16	C	6,8	m/z 445,2 [M+H] ⁺					¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 3,01-3,03 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 5,58 (s, 2H), 6,24 (d, J=5,36Hz, 1H), 6,77 (d, J=9,08Hz, 2H), 7,39 (d, J=9,01Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,47Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,34Hz, 2H), 8,11 (d, J=5,28Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,39 (s, 1H)
202	484,18	C	7,0	m/z 495,2 [M+H] ⁺					¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 3,00-3,04 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,18 (d, J=5,23Hz, 1H), 6,31 (br s, 2H), 6,78 (d, J=9,07Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,37Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,97Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,30Hz, 2H), 8,11 (d, J=5,29Hz, 1H), 9,40 (s, 1H)
203	484,18	C	6,2	m/z 485,3 [M+H] ⁺					¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 3,00-3,03 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,21 (d, J=5,23Hz, 1H), 6,78 (d, J=9,10Hz, 2H), 7,38 (d, J=8,33Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,84Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,35Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,30Hz, 1H), 9,39 (s, 1H)
204	445,17	C	6,2	m/z 485,3 [M+H] ⁺					¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 3,01-3,04 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 5,54 (s, 2H), 6,26 (d, J=5,17Hz, 1H), 6,77 (d, J=9,10Hz, 2H), 7,36 (d, J=8,54Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,43Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,35Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,28Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,39 (s, 1H)
205	445,17	C	6,9	m/z 446,3 [M+H] ⁺					¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 3,01-3,05 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 5,79 (s, 2H), 6,29 (d, J=4,93Hz, 1H), 6,76 (d, J=9,07Hz, 2H), 7,33 (d, J=8,44Hz, 2H), 7,34 (d, J=9,01Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,33Hz, 2H), 7,87 (s, 2H), 8,11 (d, J=5,10Hz, 1H), 9,38 (s, 1H)

206	445, 17	4-(4-((1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)fenil)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	6,4	m/z 446,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 3,01-3,04 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 5,74 (s, 2H), 6,26 (d, J=5,16Hz, 1H), 6,76 (d, J=9,11Hz, 2H), 7,37 (d, J=9,00Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,02Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,39Hz, 2H), 7,78 (d, J=1,02Hz, 1H), 8,11 (d, J=5,28Hz, 1H), 8,24 (d, J=1,02Hz, 1H), 9,39 (s, 1H)
207	407, 14	4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzamide	C	5,8	m/z 408,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,96-2,99 (m, 4H), 3,70-3,74 (m, 4H), 6,52 (d, J=4,71Hz, 1H), 6,62 (d, J=8,91Hz, 2H), 7,16 (d, J=8,28Hz, 2H), 7,57 (br s, 1H), 7,71 (d, J=8,51Hz, 2H), 8,02 (d, J=8,53Hz, 2H), 8,13 (d, J=5,24Hz, 1H), 9,37 (s, 1H)
208	389, 13	3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzonitrilo	C	6,9	m/z 390,2 [M-H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDC ₃), δ 3,08-3,12 (m, 4H), 3,85-3,88 (m, 4H), 6,40 (d, J=5,31Hz, 1H), 6,77 (d, J=9,02Hz, 2H), 6,97 (br s, 1H), 7,19 (d, J=8,82Hz, 2H), 7,55 (dt, J=0,57, 7,85Hz, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,82 (ddd, J=1,19, 1,81, 7,85 Hz, 1H), 7,91-8,2 (m, 1H), 8,08 (d, J=5,31Hz, 1H)
209	389, 13	4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzonitrilo	C	7,0	m/z 390,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CHCl ₃), δ 3,10-3,13 (m, 4H), 3,85-3,87 (m, 4H), 6,47 (d, J=5,28Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,94Hz, 2H), 6,91 (br s, 1H), 7,13 (d, J=8,90Hz, 2H), 7,71 (s, 4H), 8,09 (d, J=5,31Hz, 1H)
210	403, 15	2-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetoneitrilo	C	6,9	m/z 404,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,99-3,02 (m, 4H), 3,70-3,74 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 6,34 (d, J=5,10Hz, 1H), 6,72 (d, J=9,07Hz, 2H), 7,32 (d, J=9,08Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,50Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,36 Hz, 2H), 8,12 (d, J=5,27Hz, 1H), 9,38 (s, 1H)
211	436, 16	metil 3-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzoato	C	7,5	m/z 437,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDC ₃), δ 2,03 (d, J=0,68Hz, 3H), 3,02-3,05 (m, 4H), 3,85-3,88 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,57 (d, J=9,03Hz, 2H), 6,70 (br s, 1H), 6,92 (d, J=8,98Hz, 2H), 7,53 (dt, J=0,51, 7,76Hz, 1H), 7,77 (ddd, J=1,26, 1,82, 7,73Hz, 1H), 7,91 (d, J=0,71Hz, 1H), 8,19 (ddd, J=1,20, 1,89, 7,79Hz, 1H), 8,26-8,27 (m, 1H)
212	408, 16	3-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilmetanol	C	6,6	m/z 409,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,13 (d, J=0,59Hz, 3H), 2,93-2,96 (m, 4H), 3,71-3,75 (m, 4H), 4,55 (d, J=5,55Hz, 2H), 5,31 (t, J=5,59Hz, 1H), 6,52 (d, J=9,13Hz, 2H), 7,01 (d, J=9,05Hz, 2H), 7,40-7,61 (m, 4H), 8,02 (s, 1H), 9,07 (s, 1H)
213	403, 15	2-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetoneitrilo	C	6,8	m/z 404,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,99-3,01 (m, 4H), 3,71-3,73 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 6,32-6,38 (br s, 1H), 6,72 (d, J=8,84Hz, 2H), 7,30 (d, J=7,76Hz, 2H), 7,58-7,63 (m, 4H), 8,13 (d, J=5,24Hz, 1H), 9,38 (s, 1H)
214	417, 16	2-(3-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetoneitrilo	C	7,1	m/z 418,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,15 (d, J=0,62Hz, 3H), 2,96-2,98 (m, 4H), 3,72-3,74 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 6,52 (d, J=8,97Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,94Hz, 2H), 7,55-7,65 (m, 4H), 8,05 (d, J=0,73, 1H), 9,10 (s, 1H)
215	422, 14	3-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzoic acid	C	6,5	m/z 423,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,14 (d, J=0,61Hz, 3H), 2,93-2,95 (m, 4H), 3,71-3,72 (m, 4H), 6,52 (d, J=9,08Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,87Hz, 2H), 7,42 (t, J=7,35Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 8,01 (d, J=0,73Hz, 1H), 8,04-8,06 (m, 1H), 8,07-8,09 (m, 1H), 9,02 (s, 1H)
216	436, 16	metil 4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzoato	C	7,6	m/z 437,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,15 (s, 3H), 2,87-2,90 (m, 4H), 3,71-3,74 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 6,43 (d, J=9,22Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,84Hz, 2H), 7,76 (d, J=8,28Hz, 2H), 8,06-8,09 (m, 3H), 9,15 (s, 1H)
217	422, 14	4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzoic acid	C	0,9	m/z 423,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,15 (s, 3H), 2,89-2,92 (m, 4H), 3,70-3,73 (m, 4H), 6,44 (d, J=9,10Hz, 2H), 7,73 (d, J=8,57Hz, 2H), 8,06 (d, J=8,55Hz, 1H), 8,06 (d, J=0,68Hz, 1H), 9,16 (s, 1H)
218	466, 18	N-metoxi-N-metil-4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzamide	C	7,0	m/z 466,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,15 (s, 3H), 2,93-2,96 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,69-3,72 (m, 4H), 6,56 (d, J=9,00Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,96Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,58Hz, 2H), 7,75 (d, J=8,57Hz, 2H), 8,05 (d, J=0,65Hz, 1H), 9,15 (s, 1H)

219	406,15	4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzaldehyde	C	7,2	m/z 407,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,15 (d, J=0,57Hz, 3H), 2,87-2,90 (m, 4H), 3,69-3,72 (m, 4H), 6,43 (d, J=9,01Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,78Hz, 2H), 7,83 (d, J=8,07Hz, 2H), 8,04 (d, J=8,47Hz, 2H), 8,08 (d, J=9,65Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,18 (s, 1H)
220	408,16	{4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil}metanol	C	6,6	m/z 409,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,13 (d, J=0,59Hz, 3H), 2,94-2,97 (m, 4H), 3,69-3,73 (m, 4H), 4,56 (d, J=5,19Hz, 2H), 5,45 (t, J=5,34Hz, 1H), 6,52 (d, J=9,14Hz, 2H), 6,99 (d, J=9,07Hz, 2H), 7,49 (d, J=8,51Hz, 2H), 7,55 (d, J=8,37Hz, 2H), 8,01 (d, J=8,68Hz, 1H), 9,09 (s, 1H)
221	508,18	1-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)benzil)-1H-imidazol-4,5-dicarbonitrilo	C	7,3	m/z 509,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,13 (d, J=0,60Hz, 3H), 2,96-2,99 (m, 4H), 3,72-3,75 (m, 4H), 5,60 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,08Hz, 2H), 7,09 (d, J=9,10Hz, 2H), 7,53 (d, J=8,46Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,39Hz, 2H), 8,04 (d, J=0,68Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,09 (s, 1H)
222	417,16	2-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetonnitrilo	C	7,1	m/z 418,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,13 (s, 3H), 2,94-2,98 (m, 4H), 3,69-3,72 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,10Hz, 2H), 7,04 (d, J=8,87Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,39Hz, 2H), 7,63 (d, J=8,26Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 9,13 (s, 1H)
223	502,22	2-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)-2-morfolinoacetonnitrilo	C	7,4	m/z 503,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,13 (s, 3H), 2,35-2,44 (m, 2H), 2,53-2,64 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 4H), 3,57-3,60 (m, 4H), 3,69-3,72 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 6,54 (d, J=9,04Hz, 2H), 7,07 (d, J=8,93Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,24Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,33Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 9,12 (s, 1H)
224	475,2	{4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil}pirrolidin-1-il}metanona	C	6,8	m/z 476,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDCl ₃), δ 1,88-2,01 (m, 4H), 2,20 (d, J=0,88Hz, 3H), 3,08-3,11 (m, 4H), 3,44-3,48 (m, 2H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,84-3,88 (m, 4H), 6,71 (d, J=9,07Hz, 2H), 6,79 (br s, 1H), 7,01 (d, J=9,08Hz, 2H), 7,64 (s, 4H), 7,91 (d, J=0,70Hz, 1H)
225	515,25	2-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetonnitrilo	D	5,6	m/z 489,0 [M-CN] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDCl ₃), δ 2,20 (d, J=0,66Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,43-2,52 (m, 4H), 2,62-2,69 (m, 4H), 3,06-3,10 (m, 4H), 3,85-3,88 (m, 4H), 4,92 (s, 1H), 6,67 (d, J=9,05Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,07 (d, J=9,01Hz, 2H), 7,64 (s, 4H), 7,92 (d, J=0,71Hz, 1H)
226	416,1	N-(3-(4-(4-(hidroxil metil)fenil)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)metanesulfonamida	E	9,4	m/z 417,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,14 (d, J=0,58, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,70 (d, J=5,41Hz, 2H), 5,29 (t, J=5,73Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,99Hz, 2H), 7,10 (d, J=9,02Hz, 2H), 7,46 (d, J=8,48Hz, 2H), 7,55 (d, J=8,29Hz, 2H), 8,05 (d, J=0,68Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,31 (s, 1H)
227	425,1	N-(4-(4-(4-(cianometil)fenil)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)metanesulfonamida	C	6,7	m/z 426,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,17 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 6,76 (d, J=8,84Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,74Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,25Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,13Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,38 (s, 1H)
228	477,18	3-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)dihidrofuran-2(3H)-ona	C	6,8	m/z 478,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,12 (d, J=0,60Hz, 3H), 2,57-2,75 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 4H), 3,68-3,71 (m, 4H), 4,23-4,32 (m, 1H), 4,36-4,45 (m, 1H), 4,58-4,69 (m, 1H), 6,56-6,59 (m, 1H), 6,57 (d, J=9,16Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,77Hz, 2H), 7,09 (d, J=9,11Hz, 2H), 7,28 (d, J=8,67Hz, 2H), 7,95 (d, J=0,87Hz, 1H), 9,07 (s, 1H)
229	451,17	2-hidroxi-N-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	6,1	m/z 452,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO), δ 2,12 (d, J=0,44Hz, 3H), 2,84-2,87 (m, 4H), 3,64-3,68 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 6,48 (d, J=9,08Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,88Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,61Hz, 2H), 7,93 (d, J=8,66Hz, 2H), 8,00 (d, J=0,69Hz, 2H), 9,08 (s, 1H), 10,13 (s, 1H)

230	525, 15	2-(2-(4-(5-methyl-2-(4-morpholinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)-2-oxoetilto)acetic acid	D	4,70	m/z 526,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,13 (d, J=0,47Hz, 3H), 2,90-2,93 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,71-3,74 (m, 4H), 6,50 (d, J=9,06Hz, 2H), 7,03 (d, J=9,01Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,68Hz, 2H), 7,76 (d, J=8,75Hz, 2H), 8,00 (d, J=0,64Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,47 (s, 1H)
231	507, 14	4-(4-(5-metil-2-(4-morfolin ofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)tiomorfoline-3,5-dione	I	10,3	m/z 508,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ 2,16 (d, J=0,49Hz, 3H), 2,94-2,97 (m, 4H), 3,70-3,74 (m, 4H), 3,87 (s, 4H), 6,65 (d, J=9,21Hz, 2H), 7,24 (d, J=9,05Hz, 2H), 7,27 (d, J=8,54Hz, 2H), 7,69 (d, J=8,56Hz, 2H), 8,07 (d, J=0,65Hz, 1H), 9,14 (s, 1H)
232	445, 16	N-(3-(2-(3-morfolino fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)but-2-inamida	C	6,90	m/z446,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,48 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,83 (br s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,69 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 7,5, 1,2 Hz), 6,56 (dd, 1H, J = 8,1, 1,8 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 3,84 (dd, 4H, J = 5,0, 4,8 Hz), 3,13 (dd, 4H, J = 5,1, 4,8 Hz), 1,98 (s, 3H).
233	445, 16	N-(4-(2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)but-2-inamida	C	6,91	m/z 446,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-Acetona) δ ppm 9,71 (br s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 4,8, 0,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,0, 4,8 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 2,9, 2,7 Hz, 4H), 2,97 (dd, J = 3,0, 2,9 Hz, 4H), 1,88 (s, 3H).
234	501, 18	3-(3-metoxifenilamino)-N-(4-(2-(3-metoxifenilamino)-5-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)propanamida	C	7,45	m/z 502,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-Acetona) δ ppm 9,51 (br s, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,12 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,32 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,22 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H).
235	392, 13	N-(4-(2-(3-metoxifenilamino)-5-metipirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	7,07	m/z 393,3 (M+H) ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-Acetona) δ ppm 9,62 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 6,3, 1,5 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 6,9, 1,8 Hz, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 2,4, 2,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,77 (dd, J = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
236	515, 2	3-(3-metoxi fenilamino)-N-(4-(2-(3-metoxifenilamino)-5-metipirimidin-4-ilitio)fenil)propanamida	C	7,53	m/z 516,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-Acetona) δ ppm 9,52 (br s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,28 (m, 4H), 5,05 (bt, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).
237	447, 17	N-(4-(5-metil-2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	6,98	m/z448,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-Acetona) δ ppm 9,62 (br s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,99 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,47 (m, 3H), 5,78 (dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,18 (s, 3H).
238	446, 19	N-(4-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	5,89	m/z 447,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-Acetona) δ ppm 9,53 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,78 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,41 (m, 2H), 5,74 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H).
239	460, 2	N-(4-(5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	5,28	m/z 461,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (m, 3H), 6,96 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,69 (br s, 1H), 6,63 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,53 (dd, J = 17,1, 1,4 Hz, 1H), 6,32 (m, 1H), 5,86 (dd, J = 10,2, 1,4 Hz, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
240	368, 13	4-(4-aminofenilto)-N-(3,4-dimetoxifenil)-5-metipirimidin-2-amina	C	10,13	m/z 369,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,80 (br s, 1H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,62 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

241	422,14	N-(4-(2-(3,4-dimethoxyphenylamino)-5-methylpyrimidin-4-ylthio)phenyl)acrilamida	C	6,92	m/z 423,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDCl ₃ + CD ₃ OD) δ ppm 7,70 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,64 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,29 (m, 2H), 5,65 (dd, J = 7,8, 4,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).
242	454,05	N-(4-(2-(3-bromo-4-methylphenylamino)-5-methylpyrimidin-4-ylthio)phenyl)acrilamida	C	7,78	m/z 455,3/457,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-MeOH + DMSO) δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
243	460,2	N-(4-(5-metil-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	C	5,35	m/z 461,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,77 (br s, 1H), 6,63 (br s, 1H), 6,50 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 9,9, 1,4 Hz, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).
244	406,19	4-(4-aminofenilto)-5-metil-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina	D	4,46	m/z 407,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-MeOH + DMSO) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,78 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).
245	406,19	4-(4-aminofenilto)-5-metil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirimidin-2-amina	D	5,31	m/z 407,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-DMSO) δ ppm 8,95 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,4, 8,3 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,38 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 5,59 (br s, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).
246	459,21	N-(4-(5-metil-2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	D	4,54	m/z 460,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, CDCl ₃ + CD ₃ OD) δ ppm 7,86 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,53 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,7 (m, 6H).
247	348,12	N-(4-(4-aminofenilto)-5-metilpirimidin-2-il)-1H-indazol-5-amina	C	6,30	m/z 349,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-DMSO) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H).
248	477,18	N-(4-(2-(3-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	C	6,68	m/z 478,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-DMSO) δ ppm 10,49 (br s, 1H), 9,07 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,70 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 17,1, 1,8 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 9,9, 2,1 Hz, 1H), 3,63 (m, 3H), 3,62 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,14 (s, 3H).
249	490,22	N-(4-(2-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	D	4,53	m/z 491,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-DMSO) δ ppm 10,47 (br s, 1H), 9,04 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,69 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 17,1, 2,7 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,73 (br s, 4H), 2,37 (br s, 4H), 2,19 (s, 3H).
250	411,15	4-(4-amino-3-fluorofenilto)-5-metil-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	6,93	m/z 412,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, d-DMSO) δ ppm 9,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,88 (dd, J = 9,9, 9,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,80 (br s, 2H), 3,73 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,10 (s, 3H).
251	427,12	4-(4-amino-2-clorofenilto)-5-metil-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-	C	6,93	m/z 428,3/430,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,11 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (m, 3H), 6,02 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,12 (s, 3H).

		2-amina			m/z		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
252	481,13	N-(3-cloro-4-(5-metil-2-(4-morfolino)fenil)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	C	7,00	482,3/484,3 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,69 (s, 1H) 8,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 8,04 (s, 1H) 7,71 (m, 2H) 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 6,38 (m, 2H) 5,90 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H) 3,64 (m, 4H) 2,84 (m, 4H) 2,16 (s, 3H).
253	539,1	N-(4-(5-bromo-2-(4-(4-(hidroximetil)piridin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	C	6,78	540,2/542,2 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, d-Acetona) δ ppm 9,76 (br s, 1H) 8,42 (br s, 1H) 8,15 (s, 1H) 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,05 (d, J = 9,3 Hz, 2H) 6,62 (m, 2H) 6,59 (m, 1H) 6,45 (dd, J = 17,1, 2,7 Hz, 1H) 5,82 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H) 3,51 (m, 2-3H), 3,42 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).
254	448,17	N-(4-(5-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	C	6,51	m/z 449,3 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, d-DMSO) δ ppm 10,50 (br s, 1H) 9,23 (br s, 1H) 8,03 (br s, 1H) 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H) 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,30 (dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H) 6,49 (dd, J = 17,1, 10,2 Hz, 2H) 6,33 (dd, J = 17,1, 2,4 Hz, 1H) 6,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 5,86 (dd, J = 10,2, 2,1 Hz, 1H) 3,62 (m, 4H) 3,15 (m, 4H) 2,14 (s, 3H).
255	407,18	4-(4-amino-3-metilfenil)-5-metil-N-(4-morfolino)pirimidin-2-amina	C	6,84	m/z 408,3 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, d-Acetona) δ ppm 8,01 (br s, 1H) 7,88 (s, 1H) 7,16 (m, 4H) 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 5,05 (br s, 2H) 3,74 (m, 4H) 3,05 (m, 4H) 2,18 (s, 3H) 2,14 (s, 3H).
256	421,19	4-(4-amino-3-etilfenil)-5-metil-N-(4-morfolino)pirimidin-2-amina	C	7,10	m/z 422,4 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, d-Acetona) δ ppm 8,01 (br s, 1H) 7,88 (s, 1H) 7,16 (m, 4H) 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 5,07 (br s, 2H) 3,74 (m, 4H) 3,05 (m, 4H) 2,54 (q, J = 7,6 Hz, 2H) 2,14 (s, 3H) 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
257	427,12	4-(4-amino-3-clorofenil)-5-metil-N-(4-morfolino)pirimidin-2-amina	C	7,17	m/z 428,2/430,2 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, d-DMSO) δ ppm 9,08 (s, 1H) 7,97 (d, J = 0,9 Hz, 1H) 7,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H) 7,19 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H) 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 6,61 (d, J = 9,3 Hz, 2H) 5,97 (br s, 2H) 3,73 (m, 4H) 2,99 (m, 4H) 2,10 (d, J = 0,3 Hz, 3H).
258	394,16	4-(4-aminofenil)-5-metil-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirimidin-2-amina	C	6,45	m/z 395,3 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, d-MeOH) δ ppm 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H) 7,60 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H) 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H) 3,80 (m, 4H) 3,36 (m, 4H) 2,16 (d, J = 0,6 Hz, 3H).
259	461,19	N-(2-metil-4-(5-metil-2-(4-morfolino)fenil)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	C	6,72	m/z 462,3 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, d-DMSO) δ ppm 9,56 (s, 1H) 9,11 (s, 1H) 8,01 (m, 2H) 7,44 (m, 2H) 7,01 (d, J = 5,4 Hz, 2H) 6,71 (dd, J = 9,9, 6,3 Hz, 1H) 6,50 (d, J = 5,1 Hz, 2H) 6,32 (d, J = 9,9 Hz, 1H) 5,85 (d, J = 6,3 Hz, 1H) 3,66 (m, 4H) 2,88 (m, 4H) 2,27 (s, 3H) 2,13 (s, 3H).
260	475,2	N-(2-etil-4-(5-metil-2-(4-morfolino)fenil)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	C	7,02	m/z 476,3 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, d-DMSO) δ ppm 9,55 (s, 1H) 9,10 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H) 7,44 (m, 2H) 7,01 (d, J = 5,4 Hz, 2H) 6,72 (dd, J = 10,2, 5,7 Hz, 1H) 6,51 (d, J = 5,4 Hz, 2H) 6,33 (d, J = 10,2 Hz, 1H) 5,84 (d, J = 5,7 Hz, 1H) 3,66 (m, 4H) 2,89 (m, 4H) 2,69 (d, J = 4,5 Hz, 2H) 2,15 (s, 3H) 1,05 (t, J = 4,5 Hz, 3H).
261	525,08	N-(4-(5-bromo-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iltio)fenil)-N-metilacrilamida	C	7,26	m/z 526,2/528,2 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, d-DMSO) δ ppm 7,35 (s, 1H) 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 6,32 (d, J = 9,3 Hz, 2H) 6,15 (s, 1H) 5,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H) 5,48 (d, J = 17,1 Hz, 2H) 4,98 (dd, J = 6,9, 10,8 Hz, 1H) 2,99 (m, 4H) 2,61 (s, 3H) 2,19 (m, 4H).
262	394,16	4-(6-aminopiridin-3-iltio)-5-	C	5,89	m/z 395,3		¹ H RMN (300 MHz, d-DMSO) δ ppm 9,08 (br s, 1H) 7,99 (m, 2H) 7,46 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H) 7,15 (d,

263	397,14	metil-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-fluoro-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	E	10,1	m/z 398,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz), δ 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, J=2,3, 1H), 7,21 (d, J=8,2Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,7Hz, 2H), 6,75-6,62 (m, 4H), 5,78 (s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,00 (m, 4H)
264	505,04	4-(4-aminofenil)-5-iodo-N-(3-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	E	10,9	m/z 506,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz), δ 8,26 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,7Hz, 2H), 7,00 (t, J=8,5Hz, 1H), 6,95-6,82 (m, 2H), 6,75 (d, J=8,7Hz, 2H), 6,52 (d, J=6,9Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,84 (t, J=4,6Hz, 4H), 3,09 (t, J=5,0Hz, 4H)
265	397,14	4-(4-aminofenil)-5-fluoro-N-(3-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	6,9	m/z 398,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz), δ 9,27 (s, 1H), 8,23 (d, J=1,8Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,2Hz, 2H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,88 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,68 (d, J=8,7Hz, 2H), 6,44 (d, J=7,8Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,98 (m, 4H)
266	629,26	N-(4-(5-fluoro-2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	C	7,1	m/z 630,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz), δ 7,98 (d, J=1,8Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,12 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,95 (t, J=8,2Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,7Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,47 (dd, J=8,2, 1,8Hz, 1H), 6,37 (dd, J=8,2, 1,8Hz, 1H), 6,30-6,20 (m, 2H), 3,88-3,75 (m, 8H), 3,60 (t, J=5,7Hz, 2H), 3,11 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,71 (t, J=5,7Hz, 2H)
267	451,15	N-(4-(5-fluoro-2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	C	6,9	m/z 452,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz), δ 10,44 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,31 (d, J=1,8Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,7Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,7Hz, 2H), 6,83-6,74 (m, 2H), 6,70 (t, J=8,45Hz, 1H), 6,50 (dd, J=16,9, 10,0Hz, 1H), 6,41 (d, J=8,7Hz, 1H), 6,33 (dd, J=16,9, 1,8), 5,83 (dd, J=10,0, 1,8Hz, 1H), 3,69 (m, 4H), 2,96 (m, 4H)
268	451,15	N-(4-(5-fluoro-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	C	6,9	m/z 452,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz), δ 10,54 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,26 (d, J=1,8Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,7Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,2Hz, 2H), 6,98 (d, J=9,1Hz, 2H), 6,59-6,42 (m, 3H), 6,34 (dd, J=16,9, 1,8Hz, 1H), 5,87 (dd, J=10,0, 1,8, 1H), 3,65 (m, 4H), 2,86 (m, 4H)
269	569,05	N-(4-(5-yodo-2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida	E	10,9	m/z 560,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz), δ 10,44 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,7Hz, 2H), 7,55 (d, J=8,7Hz, 2H), 6,76-6,58 (m, 3H), 6,51 (dd, J=16,9, 10,0Hz, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,33 (dd, J=16,9, 1,8Hz, 1H), 5,83 (dd, J=10,0, 1,8Hz, 1H), 3,68 (m, 4H), 2,95 (m, 4H)
270	404,14	4-(4-aminofenil)-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	C	6,6	m/z 405,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz), δ 10,12 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,2Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,7Hz, 2H), 6,70 (m, 4H), 5,83 (br, s, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,04 (m, 4H)
271	403,15	4-(4-aminofenil)-5-etil-N-(3-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	6,8	m/z 404,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz), δ 9,24 (s, 1H), 8,51 (d, J=8,6Hz, 2H), 8,10 (m, 5H), 7,78 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,91 (m, 4H), 4,26 (m, 4H)
272	403,15	4-(4-aminofenil)-5-etil-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	6,7	m/z 404,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz), δ 9,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,6Hz, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,68 (m, 4H), 5,72 (br, s, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,01 (m, 4H)
273	405,16	4-(4-aminofenil)-N-(4-morfolinofenil)-5-vinilpirimidin-2-amina	E	10,0	m/z 406,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz), δ 8,19 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,7Hz, 2H), 7,05 (d, J=8,9Hz, 2H), 6,92 (br, s, 1H), 6,75 (m, 5H), 5,64 (dd, J=17,3, 0,9Hz, 1H), 5,30 (dd, J=11,1, 0,9Hz, 1H), 3,95 (br, s, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,09 (m, 4H)
274	434,19	N4-alilo-6-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	4,3	m/z 435,3	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz), δ 7,33 (d, J=6,7Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,12 (dd, J=8,8Hz, 2H), 6,80 (d, J=9,3 Hz, 2H), 6,67 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,59 (dd, J=8,7 Hz, 2H), 6,55 (br, s, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,12 (s, 3H)

		amino fenil itio)-N2-(4-morfolino fenil) pirimidin-2,4-diamina		[M+H] ⁺	J = 7.6 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.20 (br s, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.10 (m, 4H)
275	488,2	N-(4-(6-(alilo amino)-2-(4-morfolino fenil amino) pirimidin-4-ilitio) fenil) acrilamida	C	6,7 m/z 489,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (br s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.46 (dd, J = 16.7, 1.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.7, 10.2 Hz, 1H), 5.90-5.74 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.82
276	364,1	N-(4-(2-(4-hidroxi fenil amino) pirimidin-4-ilitio) fenil) acrilamida	C	6,3 m/z 365,3 [M+H] ⁺	(d ₂ -Acetona, 300 MHz): δ 9.62 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 5.5, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.0, 2.0, 2H), 7.58 (2H, dd, J = 7.0, 2.0), 7.43 (dd, J = 7.0, 2.0, 2H), 7.70 (dd, J = 7.0, 2.0, 2H), 6.50 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.39 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 6.29 (d, J = 5.5, 1H), 5.77 (dd, J = 9.5, 2.5, 1H),
277	364,1	N-(4-(2-(3-hidroxi fenil amino) pirimidin-4-ilitio) fenil) acrilamida	C	6,3 m/z 365,2 [M+H] ⁺	(d ₂ -Acetona, 300 MHz): δ 9.64 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 5.5, 1H), 7.92 (d, J = 9.0, 2H), 7.59 (d, J = 9.0, 2H), 7.32 (apt, J = 2.5, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.5, 2.0, 1.0, 1H), 7.01 (apt, J = 8.0, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.44 (ddd, J = 8.0, 2.5, 1.0, 1H), 6.39 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 6.30 (d, J = 5.0, 1H), 5.77 (dd, J = 9.5, 2.5, 1H),
278	378,12	N-(4-(2-(3-(hidroximetil) fenil amino) pirimidin-4-ilitio) fenil) acrilamida	C	6,2 m/z 379,3 [M+H] ⁺	(d ₂ -Acetona, 300 MHz): δ 9.66 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.12 (d, J = 5.0, 1H), 7.91 (d, J = 8.5, 2H), 7.59 (d, J = 8.5, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.5, 8.0, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.39 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 6.36 (d, J = 5.0, 1H), 5.77 (dd, J = 9.5, 2.5, 1H), 4.56 (d, J = 6.0, 2H), 4.11 (t, J = 6.0, 1H),
279	364,1	N-(4-(2-(2-hidroxi fenil amino) pirimidin-4-ilitio) fenil) acrilamida	C	6,6 m/z 365,3 [M+H] ⁺	(d ₂ -Acetona, 300 MHz): δ 9.64 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 5.5, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5, 2H), 7.73 (dd, J = 8.0, 1.5, 1H), 7.60 (d, J = 8.5, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.72 (ddd, J = 8.0, 6.5, 2.5, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.40 (d, J = 5.5, 1H), 6.40 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 5.77 (dd, J = 9.5, 2.5, 1H),
280	392,13	N-(4-(2-(3-(hidroximetil) fenil amino)-5-metil pirimidin-4-ilitio) fenil) acrilamida	C	6,4 m/z 394,3 [M+H] ⁺	(d ₂ -Acetona, 300 MHz): δ 9.62 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.00 (d, J = 5.5, 1H), 7.90 (d, J = 9.0, 2H), 7.56 (d, J = 9.0, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 8.0, 7.5, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.52 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.41 (dd, 17.0, 2.5, 1H), 5.78 (dd, J = 9.5, 2.5, 1H), 4.47 (d, J = 5.5, 2H), 3.95 (t, J = 5.5, 1H), 2.19 (d, J = 0.5, 3H),
281	378,12	N-(4-(2-(3-hidroxi fenil amino)-5-metil pirimidin-4-ilitio) fenil) acrilamida	C	6,5 m/z 379,3 [M+H] ⁺	(d ₂ -Acetona, 300 MHz): δ 9.61 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.99 (d, J = 1.0, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5, 2H), 7.54 (d, J = 8.5, 2H), 6.94 (ddd, J = 8.5, 2.0, 1.0, 1H), 6.86 (ap t, J = 2.0, 1H), 6.79 (apt, J = 8.0, 1H), 6.52 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.40 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 6.30 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0, 1H), 5.77 (dd, J = 10.0, 2.5, 1H), 2.18 (d, J = 0.5, 3H),
282	378,12	N-(4-(2-(4-hidroxi fenil amino)-5-metil pirimidin-4-ilitio) fenil) acrilamida	C	6,5 m/z 379,4 [M+H] ⁺	(d ₂ -Acetona, 300 MHz): δ 9.65 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5, 2H), 7.15 (d, J = 9.0 m 2H), 6.57-6.52 (m, 3H), 6.40 (dd, 17.0, 2.5, 1H), 5.77 (dd, J = 10.0, 2.5, 1H), 2.16 (s, 3H),
283	408,13	N-(4-(2-(3-hidroxi-4-metoxi fenil amino)-5-metil pirimidin-4-ilitio) fenil) acrilamida	C	6,6 m/z 409,4 [M+H] ⁺	(d ₂ -Acetona, 300 MHz): δ 9.66 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 0.5, 1H), 7.92 (d, J = 8.5, 2H), 7.55 (d, J = 8.5, 2H), 7.22 (br s, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 2.5, 1H), 6.53 (dd, J = 17.0, 10.0, 1H), 6.50 (d, J = 8.5, 1H), 6.41 (dd, J = 17.0, 2.0, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.77 (dd, J = 9.5, 2.0, 1H), 2.17 (d, J = 0.5, 3H),
284	406,11	N-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il amino)-5-metil pirimidin-4-ilitio) fenil) acrilamida	C	7,0 m/z 407,4 [M+H] ⁺	(d ₂ -Acetona, 300 MHz): δ 9.58 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5, 2H), 7.53 (d, J = 8.5, 2H), 6.96 (d, J = 2.0, 1H), 6.77 (dd, J = 8.5, 2.0, 1H), 6.53 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.50 (d, J = 8.5, 1H), 6.41 (dd, J = 17.0, 2.0, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.77 (dd, J = 9.5, 2.0, 1H), 2.17 (d, J = 0.5, 3H),
285	455,11	N-(4-(5-metil-2-(4-(metil sulfonamida) fenil amino) pirimidin-4-ilitio) fenil) acrilamida	C	6,5 m/z 456,3 [M+H] ⁺	(d ₂ -DMSO, 300 MHz): δ 10.37 (br s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 0.5, 1H), 7.85 (d, J = 8.5, 2H), 7.55 (d, J = 8.5, 2H), 7.17 (d, J = 9.0, 2H), 6.79 (d, J = 9.0, 2H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.0, 1H), 6.29 (dd, J = 17.0, 2.0, 1H), 5.80 (dd, J = 10.0, 2.0, 1H), 2.80 (s, 3H): 2.15 (s, 3H),

286	475,2	C	6,4	m/z 476,3 [M+H] ⁺	(d-Cloroform, 300 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.5, 2H), 7.54 (d, J = 8.5, 2H), 6.94 (d, J = 9.0, 2H), 6.65 (d, J = 9.0, 2H), 6.50 (dd, J = 17.0, 3.0, 1H), 6.42 (dd, J = 17.0, 3.0, 1H), 5.81 (dd, J = 8.5, 3.0, 1H), 3.48 (d, J = 6.5, 2H), 3.44 (br d, J = 12.5, 2H), 2.57 (d, J = 12.5, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.79 (br d, J = 12.5, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.39 (ddd, J = 12.5, 3.5, 0.5, 1H), 1.29 (ddd, J = 12.5, 4.0, 1.0, 1H).				
287	378,12	E	10,1	m/z 379,3 [M+H] ⁺	(d-Acetona, 300 MHz) δ 9.64 (br s, 1H), 8.01 (d, J = 1.0, 1H), 7.92 (d, J = 9.0, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 9.0, 2H), 7.43 (dd, J = 8.0, 1.5, 1H), 6.78 (dd, J = 8.0, 2.0, 1H), 6.67 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5, 1H), 6.52 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.54-6.48 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 5.77 (dd, J = 9.0, 2.5, 1H), 2.20 (d, J = 1.0, 3H).				
288	455,11	C	6,6	m/z 456,3 [M+H] ⁺	(d-Cloroform, 300 MHz) δ 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5, 2H), 7.36 (d, J = 8.5, 2H), 6.91 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0, 1H), 6.81 (aot, J = 2.0, 1H), 6.76 (aot, J = 8.0, 1H), 6.56 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0, 1H), 6.27 (d, J = 4.5, 1H), 6.26 (d, J = 7.5, 1H), 5.62 (dd, J = 7.5, 4.5, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.03 (d, J = 0.5, 3H).				
289	446,1	C	7,7	m/z 447,3 [M+H] ⁺	(d-Acetona, 300 MHz) δ 9.64 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.05 (d, J = 0.5, 1H), 7.91 (d, J = 8.5, 2H), 7.65 (d, J = 8.5, 2H), 7.44 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.07 (aot, J = 8.0, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.0, 1H), 6.52 (dd, J = 17.0, 10.0, 1H), 6.41 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 5.78 (dd, J = 9.5, 2.5, 1H), 2.20 (d, J = 0.5, 3H).				
290	491,2	D	4,5	m/z 492,4 [M+H] ⁺	(d-Acetona, 300 MHz) δ 9.72 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 0.5, 1H), 7.94 (d, J = 9.0, 2H), 7.56 (d, J = 9.0, 2H), 7.55 (d, J = 9.0, 2H), 7.17 (d, J = 9.0, 2H), 6.59 (d, J = 9.0, 2H), 6.56 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 5.83 (dd, J = 9.5, 2.5, 1H), 3.98 (t, J = 5.5, 2H), 3.61 (m, 4H), 2.65 (t, J = 5.5, 2H), 2.49 (m, 4H).				
291	491,24	D	4,6	m/z 492,4 [M+H] ⁺	(d-Acetona, 300 MHz) δ 9.83 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0, 2H), 7.94 (d, J = 1.0, 1H), 7.56 (d, J = 9.0, 2H), 7.17 (d, J = 9.0, 2H), 6.59 (d, J = 9.0, 2H), 6.56 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 5.83 (dd, J = 9.5, 2.5, 1H), 3.98 (t, J = 5.5, 2H), 3.61 (m, 4H), 2.65 (t, J = 5.5, 2H), 2.49 (m, 4H).				
292	517,21	C	7,4	m/z 518,4 [M+H] ⁺	(d-Acetona, 300 MHz) δ 9.80 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 8.5, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.5, 2H), 7.08 (d, J = 9.0, 2H), 6.61 (d, J = 9.0, 2H), 6.57 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.46 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 5.81 (dd, J = 9.5, 2.5, 1H), 4.12 (a, J = 7.0, 2H), 3.44 (d, J = 13.0, 3.5, 2H), 2.59 (d, J = 12.0, 2.5, 2H), 2.35 (t, J = 11.5, 4.0, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.92 (br dd, J = 13.5, 3.5, 2H), 1.73 (br ddd, J = 24.0, 11.5, 3.5, 2H), 1.25 (t, J = 7.0, 3H).				
293	485,12	C	6,7	m/z 486,3 [M+H] ⁺	(d-Acetona, 300 MHz) δ 9.72 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 0.5, 1H), 7.93 (d, J = 9.0, 2H), 7.57 (d, J = 9.0, 2H), 7.22 (d, J = 2.5, 1H), 7.22 (dd, J = 9.5, 2.5, 1H), 6.59 (d, J = 9.5, 1H), 6.54 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.41 (dd, J = 17.0, 2.0, 1H), 5.78 (dd, J = 9.5, 2.0, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.18 (d, J = 0.5, 3H).				
294	469,12	C	6,6	m/z 470,3 [M+H] ⁺	(d-Cloroform & d-Metanol, 300 MHz) δ 7.87 (d, J = 0.5, 1H), 7.77 (d, J = 8.5, 2H), 7.55 (d, J = 8.5, 2H), 7.09 (d, J = 9.0, 2H), 7.01 (d, J = 9.0, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.49 (d, J = 4.0, 1H), 5.84 (dd, J = 8.0, 4.0, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.22 (d, J = 0.5, 3H).				
295	447,17	C	6,5	m/z 448,3 [M+H] ⁺	(d-DMF, 300 MHz) δ 10.51 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 0.5, 1H), 7.89 (d, J = 8.5, 2H), 7.54 (d, J = 8.5, 2H), 6.93 (d, J = 8.5, 2H), 6.51 (dd, J = 17.0, 10.0, 1H), 6.32 (dd, J = 17.0, 2.0, 1H), 5.82 (dd, J = 10.0, 2.0, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.23 (dd, J = 10.5, 5.5, 1H), 3.12 (br d, J = 5.0, 1H), 3.04 (dd, J = 8.5, 4.0, 1H), 2.89 (br d, J = 10.5, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H).				
296	485,12	C	6,6	m/z 486,2	(d-Acetona & d-DMSO, 300 MHz) δ 9.95 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.94 (d, J = 1.0, 1H), 7.90 (d, J = 9.0, 2H), 7.17 (d, J = 9.0, 2H), 6.59 (d, J = 9.0, 2H), 6.56 (dd, J = 17.0, 9.5, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 2.5, 1H), 5.83 (dd, J = 9.5, 2.5, 1H), 3.98 (t, J = 5.5, 2H), 3.61 (m, 4H), 2.65 (t, J = 5.5, 2H), 2.49 (m, 4H).				

		(metilsulfonamida)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida			[M+H] ⁺	8,5, 2H), 7,71 (br s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5, 2H), 7,10 (d, J = 2,0, 1H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 6,96 (d, J = 8,5, 1H), 6,55 (dd, J = 17,0, 10,0, 1H), 6,37 (dd, J = 17,0, 2,5, 1H), 5,74 (dd, J = 10,0, 2,0, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,19 (d, J = 1,0, 3H).
297	528,11	N-(4-(2-(4-(1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-ilitio)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	7,2	m/z 529,2 [M+H] ⁺	(d ₆ -Acetona, 300 MHz) δ 9,69 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 8,04 (d, J = 0,5, 1H), 7,93 (d, J = 8,5, 2H), 7,60 (d, J = 9,0, 2H), 7,43 (s, 4H), 7,08 (br s, 1H), 6,52 (dd, J = 17,0, 10,0, 1H), 6,41 (dd, J = 17,0, 2,5, 1H), 5,78 (dd, J = 9,5, 2,5, 1H), 2,21 (d, J = 0,5, 3H).
298	495,14	N-(4-(2-(4-(1,1-dioxolomorfolino)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	6,6	m/z 496,3 [M+H] ⁺	(d ₆ -DMSO, 300 MHz) δ 10,52 (br s, 1H), 9,16 (br s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5, 2H), 7,66 (d, J = 8,5, 2H), 7,03 (dd, J = 9,0, 2H), 6,56 (d, J = 9,0, 2H), 6,53 (dd, J = 17,0, 9,5, 1H), 6,37 (dd, J = 17,0, 2,5, 1H), 5,88 (dd, J = 9,5, 2,5, 1H), 3,51-3,48 (m, 4H), 3,05-3,01 (m, 4H), 2,14 (s, 3H).
299	461,19	N-(4-(2-(4-(3-idroxi piperidin-1-ilitio)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	6,5	m/z 462,3 [M+H] ⁺	(d ₆ -Acetona, 300 MHz) δ 9,74 (br s, 1H), 8,04 (br s, 1H), 7,95 (d, J = 9,0, 2H), 7,93 (d, J = 0,5, 1H), 7,55 (d, J = 9,0, 2H), 7,10 (d, J = 9,0, 2H), 6,62 (d, J = 9,0, 2H), 6,57 (dd, J = 17,0, 9,5, 1H), 6,45 (dd, J = 17,0, 2,5, 1H), 5,80 (dd, J = 9,5, 2,5, 1H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,66-2,49 (m, 2H), 2,18 (d, J = 0,5, 3H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), 0,90-0,86 (m, 1H).
300	447,17	N-(4-(5-metil-2-(2-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	7,4	m/z 448,3 [M+H] ⁺	(d ₆ -Acetona, 300 MHz) δ 9,71 (br s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,04 (d, J = 0,5, 1H), 7,96 (d, J = 8,5, 2H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,57 (d, J = 9,0, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 2H), 6,53 (dd, J = 17,0, 10,0, 1H), 6,53 (dd, J = 17,0, 10,0, 1H), 6,53 (dd, J = 17,0, 10,0, 1H), 6,53 (dd, J = 17,0, 10,0, 1H).
301	436,16	N-(4-(2-(3-(3-idroxi)propoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	6,6	m/z 437,3 [M+H] ⁺	(d ₆ -Acetona, 300 MHz) δ 9,62 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,01 (d, J = 0,5, 1H), 7,89 (d, J = 9,0, 2H), 7,54 (d, J = 9,0, 2H), 7,33 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,0, 1H), 6,95 (apt, J = 2,0, 1H), 6,87 (apt, J = 8,0, 1H), 6,52 (dd, J = 17,0, 9,5, 1H), 6,41 (dd, J = 17,0, 2,5, 1H), 6,39 (ddd, J = 8,0, 2,5, 1,0, 1H), 4,00 (t, J = 6,5, 2H), 3,70 (ddd, J = 11,5, 6,0, 5,0, 2H), 3,59 (dd, J = 5,5, 5,0, 1H), 2,19 (d, J = 0,5, 3H), 1,92 (quin., J = 6,5, 2H).
302	368,09	4-(3-metoxifenilitio)-5-metil-N-(3-nitrofenil)pirimidin-2-amina	C	7,9	m/z 369,2 [M+H] ⁺	(d ₆ -DMSO, 300 MHz) δ 9,92 (br s, 1H), 8,18 (d, J = 1,0, 1H), 8,11 (apt, J = 2,0, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,5, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,0, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,09 (apt, J = 8,5, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,18 (d, J = 0,5, 3H).
303	372,04	4-(3-cloro fenilitio)-5-metil-N-(3-nitrofenil)pirimidin-2-amina	C	8,3	m/z 373,2/375,2 [M+H] ⁺	(d ₆ -DMSO, 300 MHz) δ 9,90 (br s, 1H), 8,20 (d, J = 1,0, 1H), 8,14 (apt, J = 2,5, 1H), 7,71-7,51 (m, 6H), 7,14 (apt, J = 8,5, 1H), 2,19 (d, J = 0,5, 3H).
304	342,07	N1-(4-(4-clorofenilitio)-5-metilpirimidin-2-ilitio)benzeno-1,3-diamina	I	11,5	m/z 343,2/345,2 [M+H] ⁺	(d ₆ -Acetona, 300 MHz) δ 8,05 (br s, 1H), 8,00 (d, J = 0,5, 1H), 7,62 (d, J = 8,5, 2H), 7,54 (d, J = 8,5, 2H), 6,73 (apt, J = 8,0, 1H), 6,64 (apt, J = 2,0, 2H), 6,60 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,0, 1H), 6,22 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,0, 1H), 2,17 (d, J = 0,5, 3H).
306	511,07	N-(4-(5-bromo-2-(4-morfolino)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	7,24	m/z 511,2/513,2 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (300MHz, CDCl ₃) δ 10,53 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,7Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,7Hz, 2H), 6,94 (bd, J = 8,8Hz, 2H), 6,54-6,45 (m, 3H), 6,33 (dd, J = 16,9,2,1Hz, 1H), 5,86 (dd, J = 9,9,2,1Hz, 1H), 3,64 (m, 4H), 2,85 (m, 4H)
307	509,19	N-(4-(2-(4-morfolino)fenilamino)-5-fenilpirimidin-4-ilitio, fenil)acrilamida	C	7,41	m/z 510,3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (300MHz, D ₂ O) δ 9,43 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,7Hz, 2H), 7,59-7,53 (m, 6H), 7,47 (m, 1H), 7,05 (bd, J = 8,7Hz, 2H), 6,56-6,51 (m, 3H), 6,38 (dd, J = 16,9,1,9Hz, 1H), 5,90 (dd, J = 10,0,1,9Hz, 1H), 3,69 (m, 4H), 2,91 (m, 4H)
308	457,06	4-(4-amino)fenilitio)-5-bromo-N-(4-	C	7,24	m/z 458,3/460,2	¹ H-RMN (300MHz, D ₂ O) δ 7,94 (bs, 1H), 7,14 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,0Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,5Hz, 2H), 6,57 (d, J = 9,0Hz, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,90 (m, 4H)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

		metoxi-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina			[M+H] ⁺	9,0Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,3Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,0Hz, 2H), 5,26 (bs, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,04 (m, 4H)
320	436,17	N-(4-(5-amino-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acetamida	C	5,21	m/z 437,3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (300MHz, D ₂ O-DMSO) δ 10,28 (bs, 1H), 8,66 (bs, 1H), 7,77 (d, J = 8,7Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,7Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,1Hz, 2H), 6,48 (d, J = 9,1Hz, 2H), 4,47 (bs, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 2,10 (s, 3H)
321	460,2	4-(4-amino)fenil)-N-(4-morfolinofenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilitio)pirimidin-2-amina	C	0,89	m/z 461,3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (300MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,0Hz, 2H), 6,84 (bs, 1H), 6,78 (d, J = 8,6Hz, 2H), 6,75 (d, J = 9,0Hz, 2H), 5,92 (m, 1H), 3,97 (bs, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,58 (m, 2H)
322	507,17	N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)-3-fenilpropilamida	C	7,5	m/z 508,2 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,06-7,92 (m, 2H), 7,86 (t, J = 1,8, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,55-7,32 (m, 5H), 7,27-7,14 (m, 2H), 6,75 (d, J = 9,0, 2H), 6,49 (d, J = 5,4, 1H), 3,88-3,73 (m, 4H), 3,13-2,96 (m, 4H).
323	435,21	4-(3-(diethylamina)fenil)-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	C	8,0	m/z 436,3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3, 1H), 7,42 (d, J = 9,0, 2H), 7,29 (dd, J = 7,4, 8,8, 1H), 6,93-6,64 (m, 4H), 6,25 (d, J = 5,4, 1H), 3,82-3,62 (m, 4H), 3,06-2,89 (m, 4H), 1,06 (t, J = 7,0, 6H).
324	407,18	4-(3-(etilamina)fenil)-N-(4-morfolinofenil)-2-piridin-2-amina	C	7,3	m/z 408,3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3, 1H), 7,42 (d, J = 9,0, 2H), 7,21 (t, J = 7,8, 1H), 6,81-6,70 (m, 5H), 6,25 (d, J = 5,3, 1H), 5,87 (t, J = 5,3, 1H), 3,83-3,64 (m, 4H), 3,08-2,96 (m, 6H), 1,14 (t, J = 7,1, 3H).
325	461,19	(E)-2-metil-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)but-2-enamida	C	7,0	m/z 462,3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,83 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,3, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,46 (t, J = 8,2, 1H), 7,38-7,22 (m, 3H), 6,71 (d, J = 9,0, 2H), 6,44 (dd, J = 1,5, 6,9, 1H), 6,37 (d, J = 5,2, 1H), 3,79-3,64 (m, 4H), 3,04-2,90 (m, 4H), 1,83-1,79 (m, 3H), 1,79-1,72 (m, 3H).
326	450,15	N1-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)oxalamida	C	6,2	m/z 451,3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,82 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (t, J = 1,8, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (t, J = 7,9, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,8, 2H), 6,69 (d, J = 9,0, 2H), 6,40 (d, J = 5,2, 1H), 3,82-3,62 (m, 4H), 3,05-2,88 (m, 4H).
327	449,15	N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)-2-oxopropanamida	C	6,8	m/z 450,2 [M+H] ⁺	
328	532,23	2-(morfolinometil)-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	C	6,9	m/z 533,3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,11 (s, 1H), 9,39 (d, J = 12,9, 1H), 8,14 (d, J = 5,3, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,52 (t, J = 8,1, 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,72 (d, J = 8,7, 2H), 6,43 (br s, 1H), 6,06 (d, J = 1,5, 1H), 5,64 (d, J = 1,2, 1H), 3,73 (t, J = 4,8, 4H), 3,56 (t, J = 4,3, 4H), 3,29 (t, J = 4,8, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).
329	422,15	1-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)urea	C	6,0	m/z 423,3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,3, 1H), 7,76 (t, J = 1,8, 1H), 7,60 (d, J = 8,1, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,76 (d, J = 9,0, 2H), 6,35 (br s, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,80-3,69 (m, 4H), 3,08-2,95 (m, 4H).
330	532,23	1-morfolino-2-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)metilprop-2-en-1-ona	C	6,5	m/z 533,4 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,3, 1H), 7,43 (d, J = 8,9, 2H), 7,25 (t, J = 7,8, 1H), 6,90-6,68 (m, 5H), 6,41 (t, J = 6,4, 1H), 6,23 (d, J = 4,9, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,90 (d, J = 6,3, 2H), 3,78-3,69 (m, 4H), 3,56-3,38 (m, 4H), 3,06-2,97 (m, 4H).
331	445,16	N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)-2-oxopropanamida	C	6,7	m/z 446,4	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,81 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,3, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d,

					(M+H) ⁺				
7.9, 1H), 7.47 (t, J = 7.9, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 6.70 (d, J = 9.0, 2H), 6.39 (d, J = 5.1, 1H), 3.79-3.67 (m, 4H), 3.07-2.92 (m, 4H), 2.03 (s, 3H).									
¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.3, 1H), 7.92-7.77 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.0, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.9, 2H), 6.37 (d, J = 4.8, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.72 (t, J = 4.8, 4H), 2.98 (t, J = 4.8, 4H).	332	455, 12	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)but-2-enamida	C	6, 7	m/z 457, 3/459, 3 [M+H] ⁺			
(Z)-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)but-2-enamida	333	447, 17	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)but-2-enamida	C	6, 8	m/z 448, 4 [M+H] ⁺			
2-(metilito)-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)acetamida	334	467, 14	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)acetamida	C	6, 5	m/z 468, 3 [M+H] ⁺			
(Z)-N-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)but-2-enamida	335	461, 19	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)but-2-enamida	C	7, 1	m/z 462, 3 [M+H] ⁺			
(Z)-N-(3-(2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)but-2-enamida	336	447, 17	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)but-2-enamida	C	7, 0	m/z 448, 3 [M+H] ⁺			
(Z)-N-(4-(2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)but-2-enamida	337	447, 17	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)but-2-enamida	C	7, 0	m/z 448, 3 [M+H] ⁺			
2-(dimetilamino)-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)acetamida	338	464, 2	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)acetamida	D	7, 7	m/z 465, 4 [M+H] ⁺			
2-metoxi-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)acetamida	339	451, 17	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)acetamida	C	6, 4	m/z 452, 3 [M+H] ⁺			
(E)-3-cloro-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)acetamida	340	467, 12	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)acetamida	C	6, 9	m/z 468, 3/470, 3 [M+H] ⁺			
2-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenilamino)acetatrillo	341	418, 16	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenilamino)acetatrillo	C	6, 5	m/z 419, 3 [M+H] ⁺			
(E)-3-cloro-N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)acetamida	342	467, 12	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)acetamida	C	6, 9	m/z 468, 3 [M+H] ⁺			
(E)-3-cloro-N-(4-(5-metil-2-ilio(fenil)acetamida	343	481, 13	morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio(fenil)acetamida	C	7, 2	m/z 482, 3			

		morfolinofenilamino)pirim idin-4-ilitio)fenil]but-2- enamida			[M+H] ⁺	
332	455.12	2-cloro-N-(3-(2-(4- morfolinofenilamino)pirim idin-4-ilitio)fenil]acetamida	C	6.7	m/z 457.3/459.3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.3, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.0, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.9, 2H), 6.37 (d, J = 4.8, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.72 (t, J = 4.8, 4H), 2.98 (t, J = 4.8, 4H).
333	447.17	(Z)-N-(3-(2-(4- morfolinofenilamino)pirim idin-4-ilitio)fenil]but-2- enamida	C	6.8	m/z 448.4 [M+H] ⁺	δ 10.17 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.3, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.1, 1H), 7.29 (m, 3H), 6.70 (d, J = 8.9, 2H), 6.41 (d, J = 4.8, 1H), 6.24 (dd, J = 7.2, 11.4, 1H), 5.98 (dd, J = 1.8, 11.4, 1H), 3.72 (t, J = 4.8, 4H), 2.98 (t, J = 4.8, 4H), 2.11 (dd, J = 1.6, 7.2, 3H).
334	467.14	2-(metilo)-N-(3-(2-(4- morfolinofenilamino)pirim idin-4-ilitio)fenil]acetamida	C	6.5	m/z 468.3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN(500 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.2, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.1, 1H), 7.49 (t, J = 8.0, 1H), 7.32 (d, J = 7.5, 3H), 6.73 (d, J = 8.4, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).
335	461.19	(Z)-N-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil]but-2-enamida	C	7.1	m/z 462.3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN(300 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7, 2H), 7.51 (d, J = 8.6, 2H), 6.98 (d, J = 9.0, 2H), 6.47 (d, J = 9.1, 2H), 6.33 (dd, J = 7.2, 11.4, 1H), 6.06 (dd, J = 1.7, 11.5, 1H), 3.65 (t, J = 4.5, 4), 2.87 (t, J = 4.5, 4H), 2.17 (dd, J = 1.5, 7.2, 3H), 2.12 (s, 3H).
336	447.17	(Z)-N-(3-(2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil]but-2-enamida	C	7.0	m/z 448.3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN(300 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.3, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.1, 1H), 7.47 (t, J = 7.9, 1H), 7.31 (d, J = 7.8, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, J = 9.3, 1H), 6.97 (t, J = 8.1, 1H), 6.51 (dd, J = 1.5, 8.3, 1H), 6.32 (d, J = 5.3, 1H), 6.24 (dd, J = 7.2, 11.4, 1H), 5.99 (dd, J = 1.7, 11.4, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 4H), 3.11 - 2.95 (m, 4H), 2.10 (dd, J = 1.5, 7.2, 3H).
337	447.17	(Z)-N-(4-(2-(3-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil]but-2-enamida	C	7.0	m/z 448.3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN(300 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.3, 1H), 7.80 (d, J = 8.7, 2H), 7.56 (d, J = 8.6, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.7, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 1.8, 8.3, 1H), 6.35 - 6.20 (m, 2H), 6.04 (dd, J = 1.7, 11.5, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 4H), 3.09 - 2.94 (m, 4H), 2.13 (dd, J = 1.5, 7.2, 3H).
338	464.2	2-(dimetilamino)-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil]but-2-enamida	D	7.7	m/z 465.4 [M+H] ⁺	¹ H-RMN(300 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.3, 1H), 7.98 (d, J = 1.7, 1H), 7.82 (d, J = 8.3, 1H), 7.46 (t, J = 7.9, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 3H), 6.71 (d, J = 9.0, 2H), 6.36 (d, J = 4.9, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 4H), 2.24 (s, 6H).
339	451.17	2-metoxi-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil]but-2-enamida	C	6.4	m/z 452.3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN(300 MHz, DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.3, 1H), 7.99 (t, J = 1.7, 1H), 7.93 (d, J = 7.9, 1H), 7.47 (t, J = 7.8, 1H), 7.31 (d, J = 8.9, 3H), 6.72 (d, J = 9.0, 2H), 6.36 (d, J = 4.9, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.07 - 2.93 (m, 4H).
340	467.12	(E)-3-cloro-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil]acrilamida	C	6.9	m/z 468.3/470.3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN(300 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.3, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.9, 1H), 7.43 (d, J = 13.2, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 6.70 (d, J = 9.0, 2H), 6.60 (d, J = 13.2, 1H), 6.40 (d, J = 4.3, 1H), 3.72 (t, J = 4.8, 4H), 2.97 (t, J = 4.8, 4H).
341	418.16	2-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil]acrilamida	C	6.5	m/z 419.3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN(300 MHz, DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.3, 1H), 7.41 (d, J = 9.0, 2H), 7.34 (t, J = 7.8, 1H), 7.06 - 6.86 (m, 3H), 6.78 (d, J = 9.1, 2H), 6.56 (t, J = 6.6, 1H), 6.26 (d, J = 5.2, 1H), 4.31 (d, J = 6.8, 2H), 3.86 - 3.62 (m, 4H), 3.10 - 2.89 (m, 4H).
342	467.12	(E) 3 cloro N -(4 (2 (4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil]acrilamida	C	6.9	m/z 468.3 [M+H] ⁺	¹ H-RMN(300 MHz, DMSO) δ 10.56 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.2, 1H), 7.82 (d, J = 8.6, 2H), 7.58 (d, J = 8.5, 2H), 7.51 (d, J = 13.1, 1H), 7.16 (d, J = 8.0, 2H), 6.67 (d, J = 13.2, 1H), 6.59 (d, J = 8.7, 2H), 6.55 - 6.44 (m, 1H), 3.81 - 3.57 (m, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 4H).
343	481.13	(E)-3-cloro-N-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil]acrilamida	C	7.2	m/z 482.3	¹ H-RMN(300 MHz, DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.6, 2H), 7.61 - 7.48

		ilto)fenil) acrilamida				
356	406,11	metil 3-(4-(4-acrilamida fenilto)pirimidin-2- ilamino)benzoato	C	7,0	m/z 407,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, Acetona) δ 9,64 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 8,17 (d, J = 5,5, 1H), 7,99- 7,85 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,54-6,37 (m, 3H), 5,78 (dd, J = 9,2, 2,8, 1H), 3,87 (s, 3H)
357	406,11	metil 4-(4-(4-acrilamidate nilito)pirimidin-2- ilamino)benzoato	C	6,9	m/z 407,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, Acetona) δ 9,68 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,19 (d, J = 5,2, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,69-7,58 (m, 4H), 6,60-6,38 (m, 3H), 5,80 (dd, J = 9,6, 2,5, 1H), 3,81 (s, 3H)
358	557,17	metil 4-(4-(4-(3-(4-((metoxicarbonil)fenilamino) propanamida)fenilto)pirimidin- 2-ilamino)benzoato	C	7,4	m/z 558,3 [M+H] ⁺	
359	362,12	N-(4-(2-(p- tollamino)pirimidin-4- ilto)fenil)acrilamida	C	7,2	m/z 363,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (500 MHz, Acetona) δ 9,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,3, 1H), 7,92 (d, J = 8,7, 2H), 7,58 (d, J = 8,7, 2H), 7,45 (d, J = 8,3, 2H), 6,99 (d, J = 8,3, 2H), 6,59-6,35 (m, 3H), 5,78 (dd, J = 2,1, 10,0, 1H), 2,22 (s, 3H)
360	469,19	3-(p-tollamino)-N-(4-(2-(p- tollamino)pirimidin-4- ilto)fenil)propanamida	C	7,9	m/z 470,4 [M+H] ⁺	
361	393,09	N-(4-(2-(3- nitrofenilamino)pirimidin-4- ilto)fenil)acrilamida	C	7,0	m/z 394,2 [M+H] ⁺	
362	531,13	3-(3-nitrofenilamino)-N-(4-(2- (3-nitrofenilamino)pirimidin-4- ilto)fenil)propanamida	C	7,6	m/z 532,3 [M+H] ⁺	
363	497,16	N-(4-(2-(3-(N-isopentilisulfam oil)fenilamino)pirimidin-4- ilto)fenil)acrilamida	C	7,4	m/z 498,4 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, Acetona) δ 9,68 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,27-8,12 (m, 2H), 7,93 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,7, 2H), 7,37 (m, 2H), 6,59-6,22 (m, 4H), 5,78 (dd, J = 2,5, 9,6, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 0,83 (d, J = 6,6, 6H),
364	427,08	N-(4-(2-(3- sulfamoilfenilamino)pirimidin- 4-ilto)fenil)acrilamida	C	6,1	m/z 428,3 [M+H] ⁺	
365	510,15	N-(4-(2-(3-(4-metilpiperazin- 1- ilisulfonil)fenilamino)pirimidin- 4-ilto)fenil)acrilamida	C	6,6	m/z 511,3 [M+H] ⁺	
366	517,12	N-(4-(2-(3-(N-bencilisulfam oil)fenilamino)pirimidin-4- ilto)fenil)acrilamida	C	7,1	m/z 518,4 [M+H] ⁺	
367	497,12	N-(4-(2-(4-(morfolino sulfonil)fenilamino)pirimidin-4- ilto)fenil)acrilamida	C	6,7	m/z 498,3 [M+H] ⁺	
368	517,12	N-(4-(2-(4-(N-bencil sulfamoil)fenilamino)pirimidin- 4-ilto)fenil)acrilamida	C	7,2	m/z 518,3 [M+H] ⁺	

		litio)fenil) acrilamida					
356	406,11	metil 3-(4-(4-acrilamida fenilito)pirimidin-2- ilamino)benzoato	C	7,0	m/z 407,2 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, Acetona) δ 9,64 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 8,17 (d, J = 5,5, 1H), 7,99- 7,85 (m, 3H), 7,58 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,54-6,37 (m, 3H), 5,78 (dd, J = 9,2, 2,8, 1H), 3,87 (s, 3H)
357	406,11	metil 4-(4-(4-acrilamidate nitio)pirimidin-2- ilamino)benzoato	C	6,9	m/z 407,2 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, Acetona) δ 9,68 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,19 (d, J = 5,2, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,69-7,58 (m, 4H), 6,60-6,38 (m, 3H), 5,80 (dd, J = 9,6, 2,5, 1H), 3,81 (s, 3H)
358	557,17	metil 4-(4-(4-(3-(4- (metoxicarbonil)fenilamino) propanamida)fenilito)pirimidin- 2-ilamino)benzoato	C	7,4	m/z 558,3 [M+H] ⁺		
359	362,12	N-(4-(2-(p- tolilamino)pirimidin-4- litio)fenil)acrilamida	C	7,2	m/z 363,4 [M+H] ⁺		¹ H RMN (500 MHz, Acetona) δ 9,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,3, 1H), 7,92 (d, J = 8,7, 2H), 7,58 (d, J = 8,7, 2H), 7,45 (d, J = 8,3, 2H), 6,99 (d, J = 8,3, 2H), 6,59-6,35 (m, 3H), 5,78 (dd, J = 2,1, 10,0, 1H), 2,22 (s, 3H)
360	469,19	3-(p-tolilamino)-N-(4-(2-(p- tolilamino)pirimidin-4- litio)fenil)propanamida	C	7,9	m/z 470,4 [M+H] ⁺		
361	393,09	N-(4-(2-(3- nitrofenilamino)pirimidin-4- litio)fenil)acrilamida	C	7,0	m/z 394,2 [M+H] ⁺		
362	531,13	3-(3-nitrofenilamino)-N-(4-(2- (3-nitrofenilamino)pirimidin-4- litio)fenil)propanamida	C	7,6	m/z 532,3 [M+H] ⁺		
363	497,16	N-(4-(2-(3-(N-isopentilisulfam oil)fenilamino)pirimidin-4- litio)fenil)acrilamida	C	7,4	m/z 498,4 [M+H] ⁺		¹ H RMN (300 MHz, Acetona) δ 9,68 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,27-8,12 (m, 2H), 7,93 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,7, 2H), 7,37 (m, 2H), 6,59-6,22 (m, 4H), 5,78 (dd, J = 2,5, 9,6, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 0,83 (d, J = 6,6, 6H).
364	427,08	N-(4-(2-(3- sulfamoil)fenilamino)pirimidin- 4-litio)fenil)acrilamida	C	6,1	m/z 428,3 [M+H] ⁺		
365	510,15	N-(4-(2-(3-(4-metilpiperazin- 1- ilisulfonil)fenilamino)pirimidin- 4-litio)fenil)acrilamida	C	6,6	m/z 511,3 [M+H] ⁺		
366	517,12	N-(4-(2-(3-(N-bencilisulfam oil)fenilamino)pirimidin-4- litio)fenil)acrilamida	C	7,1	m/z 518,4 [M+H] ⁺		
367	497,12	N-(4-(2-(4-(morfolino sulfonil)fenilamino)pirimidin-4- litio)fenil)acrilamida	C	6,7	m/z 498,3 [M+H] ⁺		
368	517,12	N-(4-(2-(4-(N-bencil sulfamoil)fenilamino)pirimidin- 4-litio)fenil)acrilamida	C	7,2	m/z 518,3 [M+H] ⁺		

369	459, 14	N-(4-(2-(1-(cyclopropylsulfonil)piperidin-4-ilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	C	6,5	m/z 460,3 [M+H] ⁺	
370	510, 15	N-(4-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)fenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	C	6,4	m/z 511,3 [M+H] ⁺	
371	497, 16	N-(4-(2-(4-(N-isopentil sulfamoi)fenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	C	7,3	m/z 498,2 [M+H] ⁺	
372	497, 12	N-(4-(2-(3-(morfolino sulfonil)fenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	C	9,7	m/z 498,2 [M+H] ⁺	
373	527, 13	N-(4-(2-(3-metoxi-4-(morfolinosulfonil)fenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	E	9,43	m/z 528,3 [M+H] ⁺	
374	457, 09	N-(4-(2-(3-metoxi-4-sulfamoi)fenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)acrilamida	C	6,1	m/z 458,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,4, 1H), 7,88 (d, J = 8,7, 2H), 7,70-7,43 (m, 4H), 7,27 (dd, J = 1,9, 8,7, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,58-6,24 (m, 3H), 5,88-5,72 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).
375	465, 16	(1S,2R)-2-fluoro-N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)ciclopropanecarboxamida	C	6,8	m/z 466,3 [M+H] ⁺	
376	447, 17	N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)ciclopropanecarboxamida	C	6,7	m/z 448,3 [M+H] ⁺	
377	472, 17	1-clano-N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)ciclopropanocarboxamida	C	6,8	m/z 473,3 [M+H] ⁺	
378	499, 12	2-cloro-2-fluoro-N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilio)fenil)ciclopropanecarboxamida	C	7,1	m/z 500,3 [M+H] ⁺	
379	583, 06	4-(4-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-ilamino)fenil)-5-metil-N-(4-morfolinofenil)pirimidin-2-amina	E	10,9	m/z 584,2/586,2/588,2 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO) δ 9,51 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,7, 2H), 7,60 (d, J = 8,7, 2H), 7,01 (d, J=9,1, 2H), 6,46 (d, J = 9,1, 2H), 3,57 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,14 (s, 3H)
380	491, 16	(2Z)-4-(4-(5-metil-2-(4-	G	6,1	m/z 492,3	¹ H RMN (300MHz, DMSO) δ 11,04 (br s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7, 2H), 7,55 (d, J

		morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino]-4-oxobut-2-ácido enoico			(M+H) ⁺	= 8,7, 2H), 6,98 (d, J = 9,1, 2H), 6,46-6,36 (m, 4H), 2,86 (m, 4H), 2,13 (5, 3H)
381	569,07	(E)-3-bromo-4-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)-4-oxobut-2-ácido enoico	G	6,2	m/z 570,2/572,2 (M+H) ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO), δ 9,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,7, 2H), 7,54 (d, J = 8,7, 2H), 6,96 (d, J = 9,1, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,46(d, J = 9,1, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,13 (5, 3H)
382	551,06	3-bromo-1-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)-1H- pirrole-2,5-diona	C	7,3	m/z 552,2/554,2 (M+H) ⁺	¹ H RMN (300 MHz, Acetona), δ 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4, 2H), 7,62 (d, J = 8,4, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,8, 2H), 6,69 (d, J = 9,2, 2H), 3,74 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 2,08 (5, 3H)
383	493,18	4-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)-4-ácido oxobutanolico	D	4,6	m/z 494,3 (M+H) ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO), δ 12,15 (br s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,7, 2H), 7,51 (d, J = 8,7, 2H), 7,02 (d, J = 9,0, 2H), 6,50 (d, J = 9,0, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,13 (5, 3H)
384	475,17	1-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)pirrolidina-2,5-diona	E	9,1	m/z 476,3 (M+H) ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO), δ 9,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,7, 2H), 7,46 (d, J = 8,7, 2H), 7,13 (d, J = 9,1, 2H), 6,61 (d, J = 9,1, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,93 (m, 4H), 2,83 (5, 4H), 2,16 (5, 3H)
385	519,19	(E)-etil 4-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)-4-oxobut-2-enoato	C	7,2	m/z 520,3 (M+H) ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO), δ 10,93 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,01(5, 1H), 7,89 (d, J = 8,8, 2H), 7,58 (d, J = 8,8, 2H), 7,28 (d, J = 15,4, 1H), 6,97 (d, J = 9,2, 2H), 6,79 (d, J = 15,4, 1H), 6,45 (d, J = 9,2, 2H), 4,26 (q, J = 7,1, 2H), 3,62 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,14 (5, 3H), 1,28 (t, J = 7,1, 3H)
386	506,21	N1-metil-N4-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)succinamida	C	6,0	m/z 507,3 (M+H) ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO), δ 10,31(5, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,2, 2H), 7,51 (d, J = 8,3, 2H), 7,02 (d, J = 8,3, 2H), 6,49 (d, J = 9,2, 2H), 3,72 (br s, 4H), 2,92 (br s, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,44 (d, J = 7,5, 2H), 2,13(5, 3H)
387	491,16	(E)-4-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)-4-oxobut-2-ácido enoico	D	4,8	m/z 492,3 (M+H) ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO), δ 10,53 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8, 2H), 7,52 (d, J = 8,8, 2H), 6,96 (d, J = 9,2, 2H), 6,69 (d, J = 3,6, 2H), 6,45 (d, J = 9,2, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,84 (m, 4H),
388	519,19	(Z)-etil 4-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenilamino)-4-oxobut-2-enoato	C	7,0	m/z 520,3 (M+H) ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO), δ 10,65 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7, 2H), 7,55 (d, J = 8,7, 2H), 6,98 (d, J = 9,1, 2H), 6,58-6,33 (m, 4H), 4,16 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,13 (5,
389	504,19	N1-metil-N4-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)maleamida	C	6,5	m/z 505,3 (M+H) ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO), δ 12,31 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7, 2H), 7,55 (d, J = 8,7, 2H), 6,99 (d, J = 9,2, 2H), 6,46 (d, J = 9,2, 2H), 6,38 (d, J = 12,8, 1H), 6,28 (d, J = 12,8, 1H), 3,66 (m, 4H), 2,86 (m, 4H), 2,72 (d, J = 5,0, 3H), 2,14 (5, 3H)
390	473,15	1-(4-(5-metil-2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-	C	6,9	m/z 474,3 (M+H) ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO), δ 9,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,29 (5, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,53_d, 2H), 3,67Jm, 4H), 2,87 (m, 4H), 2,16 (m, 3H)

391	501,18	litio)fenil)-1H-pirrol-2,5-diona	C	7,6	m/z 502,3 [M+H] ⁺	¹ H RMN (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,08 (d, J = 9,1, 2H), 6,56 (d, J = 9,1, 2H), 3,67 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (s, 6H)
392	409,08	3-cloro-N-(4-(2-(4-cianofenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)propanamida	C	7,0	m/z 410,1/ 412,1 [M+H] ⁺	
393	392,09	N-(4-(2-(benzo(d)[1,3]dioxol-5-ilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)acrilamida	E y H	8,3	m/z 392,3 M ⁺	¹ H RMN (300 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,46 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,2, 1H), 7,84 (d, J = 8,7, 2H), 7,57 (d, J = 8,7, 2H), 7,16-7,15 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 8,5, 2,2, 1H), 6,86 (d, J = 8,2, 1H), 6,50 (dd, J = 10,0, 6,9, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,31-6,27 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,80 (dd, J = 10,1, 1,9, 1H)
394	400,08	3-cloro-N-(4-(2-(3-hidroxi)fenilamino)pirimidin-4-ilitio)fenil)propanamida	C	6,4	m/z 401,3/ 403,3 [M+1] ⁺	

[0046] El término "C₁₋₆alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo y hexilo.

5 **[0047]** El término "C₁₋₆alquileo" es el equivalente divalente de "C₁₋₆alquilo".

[0048] El término "C₂₋₆alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen al menos un doble enlace de la estereoquímica E o Z cuando corresponda y de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen vinilo, 1-propeno, 1- y 2-butenilo y 2-metilo-2-propeno.

10 **[0049]** El término "C₂₋₆alquino" se refiere a cadena lineal o grupos hidrocarburo de cadena ramificada que tienen al menos un triple enlace y de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etino, 1- o 2-propino, 1-, 2- o 3-butenilo y metilo-2-propino.

15 **[0050]** El término "C₁₋₈ cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos cíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0051] El término "arilo" se refiere a polinuclear, residuos individuales, conjugados o condensados de hidrocarburos aromáticos. Los ejemplos incluyen fenilo, bifenilo, terfenilo, cuaterfenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, antraceno, dihidroantraceno, benzantraceno, dibenzantraceno y fenantreno. Se prefieren sistemas de anillos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros tales como fenilo.

20 **[0052]** El término "heterocíclico" se refiere a heterocíclicos saturados o insaturados de 5 a 7 miembros, que tienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S y SO₂ tal como morfolino, piperidino, piperazino, pirrolidino y 1,3-tiazolidina 1,1-dióxido.

[0053] Los heterocíclicos adecuados incluyen grupos heterocíclicos que contienen N, tales como grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrol, pirrolidino, imidazol, imidazolilo, pirazol, pirazolilo, piridin, piridinilo, pirazin, pirazinilo, triazol, triazolilo o tetrazol, tetrazolilo; grupos heteromonocíclicos saturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como pirrolidino, imidazolidino, piperidino o piperazino; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, tal como pirano o furano; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre, tal como tienilo; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como oxazol, oxazolilo, isoxazol, isoxazolilo u oxadiazol, oxadiazolilo; grupo heteromonocíclico saturado de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como morfolino; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, tal como, tiazol, tiazolilo o tiadiazol, tiadiazolilo; y grupo heteromonocíclico saturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, como tiazolidino.

[0054] El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

45 **[0055]** A menos que se especifique lo contrario, el término "sustituido o no sustituido" se refiere a un grupo que puede o no estar además sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, C₁₋₆alquilario, arilo, heterocíclico, halo, haloarilo, haloheterocíclico, hidroxi, C₁₋₄alcoxi, arilo, carboxi, amino, C₁₋₆alquilalilo, arilalilo, heterocíclicililo, acilamino, aciloxi, C₁₋₆alquilsulfenilo, arilsulfonilo y ciano.

50 **[0056]** Los compuestos de la invención también se pueden preparar en forma de sales que son farmacéuticamente aceptables, pero se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también caen dentro del alcance de la presente invención, ya que éstas son útiles como intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de cationes farmacéuticamente aceptables tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio; sales de adición de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácidos clorhídrico, ortofosfórico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídrico; o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, cítrico, láctico, místico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, trihalometanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico, valérico y orótico. Las sales de los grupos amina también pueden comprender sales de amonio cuaternario en las que el átomo de nitrógeno amino lleva un grupo orgánico adecuado tal como un resto alquilo, alqueno, alquino o aralquilo.

65 **[0057]** Las sales pueden formarse por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es

insoluble, o en un disolvente tal como agua que se elimina al vacío o por liofilización o intercambiando los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

[0058] Cuando un compuesto posee un centro quiral, el compuesto puede ser utilizado como un enantiómero purificado o diastereómero, o como una mezcla de cualquier relación de estereoisómeros. Sin embargo, se prefiere que la mezcla comprenda al menos el 70%, 80%, 90%, 95%, 97,5% o 99% del isómero preferido, donde el isómero preferido proporciona el nivel deseado de potencia y selectividad.

[0059] Esta invención también abarca profármacos particulares de los compuestos de fórmula I como se define a continuación. La invención también describe métodos para tratar trastornos que pueden tratarse mediante la inhibición de las proteínas quinasas, tales como JAK que comprende administrar fármacos o profármacos de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o ácido carboxílico libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos de la invención incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos se unen covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos amino libres de compuestos de la invención. Los residuos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos naturales comúnmente designados por los símbolos de tres letras y también incluyen, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, Homocisteína, homoserina, ornitina y metioína sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos están unidos covalentemente a grupos amino o hidroxilo libres de compuestos de la presente invención a través de la cadena lateral del profármaco carbonilo-carbono. Los profármacos también incluyen derivados de fosfato de compuestos (como ácidos, sales de ácidos o ésteres) unidos a través de un enlace de fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre de compuestos de fórmula I.

[0060] También se describen aquí compuestos para su uso en los métodos de tratar o prevenir trastornos que se pueden tratar o prevenir mediante la inhibición de quinasas de proteína, tales como las quinasas JAK que comprenden fármacos o profármacos de los compuestos de la invención administradoras.

Proceso de elaboración de compuestos.

[0061] Los compuestos se preparan generalmente en un proceso de 3 pasos a partir de un dihaloheterociclo.

[0062] El primer paso es una sustitución aromática nucleófila para generar un monothiomonohalo intermedio.

[0063] La sustitución aromática nucleófila se lleva a cabo típicamente mediante la adición de un tiol al heterociclo dihalogenado en un solvente como agua, metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, THF, DMF, etoxietanol, tolueno o xileno o una mezcla de solventes que contenga 2-3 solventes seleccionados de los listados anteriormente. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente hasta temperatura elevada en presencia de un exceso de amina o una base no nucleófila como trietilamina o diisopropiletilamina, o una base inorgánica como hidróxido de potasio, carbonato de potasio o hidróxido de sodio o carbonato de sodio. Alternativamente, el tiol puede introducirse a través de la generación in situ de un tiolato a partir de una especie de tiol protegida o a partir de la reducción de un tiocianato. Las especies de tiol protegidas pueden ser, por ejemplo, tiosiliconas, que pueden desprotegerse con un anión fluoruro.

[0064] Los tioles empleados en la primera etapa de la síntesis de estos compuestos se obtienen comercialmente o se preparan usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Así, por ejemplo, un bromuro o yoduro aromático o heteroaromático se puede convertir en el tiol correspondiente mediante una reacción catalizada por paladio entre triisopropilsililtiol y el haluro siguiendo el método de Soderquist (Soderquist, 1994), o métodos relacionados.

[0065] El segundo paso es una sustitución aromática nucleófila para generar el producto monoamino-monotio necesario.

[0066] La sustitución aromática nucleófila se lleva a cabo típicamente mediante la adición de una amina primaria o secundaria al heterociclo mono-halogenado en un disolvente tal como etanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, THF, DMF, etoxietanol, tolueno o xileno. La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada en presencia de un exceso de amina o una base no nucleófila como trietilamina o diisopropiletilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. La reacción también se puede realizar en condiciones ácidas en disolventes como dioxano, etanol o isopropanol, con ácidos como el ácido p-toluensulfónico y HCl. Con condiciones ácidas o básicas, las reacciones pueden realizarse bajo presión utilizando, por ejemplo, calentamiento por microondas.

[0067] Alternativamente, el sustituyente amino se pueden introducir a través de un metal de transición catalizada reacción de aminación. Los catalizadores típicos para tales transformaciones incluyen Pd (OAc) 2/P (t-Bu) 3, Pd 2 (dba) 3/BINAP y Pd (OAc) 2/BINAP. Estas reacciones se llevan a cabo típicamente en solventes tales como tolueno o dioxano, en presencia de bases tales como carbonato de cesio o terc-butoxido de sodio o potasio a temperaturas

que van desde la temperatura ambiente hasta el reflujo.

[0068] Los productos formados a partir de cualquiera de las etapas de reacción pueden derivatizarse adicionalmente usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Alternativamente, la derivatización del intermedio monohalo puede realizarse antes de la reacción del segundo sustituyente halo. Los expertos en la materia apreciarán que el orden de las reacciones descritas para las síntesis anteriores se puede cambiar en ciertas circunstancias y que ciertas funcionalidades deben ser derivadas (es decir, protegidas) en ciertos casos para que las reacciones descritas anteriormente continúen con un rendimiento razonable y eficiencia. Los tipos de funcionalidad de protección son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Greene (Greene, T., Wuts, P. (1999) Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley-Interscience; 3ª edición).

[0069] El grupo saliente puede ser cualquier tipo conocido adecuado, tal como los descritos en J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms y Structure" 4ª edición, pp 352-357, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992.

[0070] preferiblemente, el grupo saliente es un halógeno, más preferiblemente cloro.

Inhibición de JAK

[0071] Los compuestos de fórmula I tienen actividad contra las proteínas quinasas, particularmente las quinasas JAK y más particularmente actividad selectiva contra las quinasas JAK1, JAK2 o JAK3 o combinaciones de las mismas. Un inhibidor de JAK2 es cualquier compuesto que inhibe selectivamente la actividad de JAK2. Un inhibidor de JAK3 es cualquier compuesto que inhibe selectivamente la actividad de JAK3. Un inhibidor selectivo de JAK1/JAK2 es cualquier compuesto que inhibe selectivamente tanto JAK1 como JAK2. Una actividad tanto de JAK2 como de JAK3 es fosforilar una proteína STAT. Por lo tanto, un ejemplo de un efecto de un inhibidor de JAK2 o JAK3 es disminuir la fosforilación de una o más proteínas STAT. El inhibidor puede inhibir la forma fosforilada de JAK2 o JAK3 o la forma no fosforilada de JAK2 o JAK3.

Inhibición selectiva e irreversible de JAK3

[0072] Una PTK cataliza la transferencia de un grupo fosfato a partir de una molécula de ATP a un residuo de tirosina situado en un sustrato proteico. Los inhibidores conocidos en la técnica suelen ser competitivos con el ATP o el sustrato proteico de la quinasa (Levitzi 2000). Como la concentración de ATP en una célula es normalmente muy alta (milimolar), los compuestos que son competitivos con el ATP pueden carecer de actividad *in vivo*, ya que es poco probable que dichos compuestos alcancen las concentraciones dentro de la célula que son necesarias para desplazar el ATP de su sitio de unión.

[0073] Un enfoque alternativo que se ha intentado en relación con EGFR es diseñar o seleccionar compuestos que se unen a EGFR TK de una manera irreversible. Tales compuestos se describen en Fry 1998; Discafani 1999; Smaill 1999; Smaill 2000; Tsou 2001; Smaill 2001; Wissner 2003. Estos compuestos funcionan como inhibidores irreversibles en virtud del hecho de que pueden formar enlaces covalentes a los residuos de aminoácidos ubicados en el sitio activo de la enzima, lo que resulta en una potencia mejorada de los compuestos *in vitro* y en la inhibición del crecimiento humano. Tumores en modelos *in vivo* de cáncer. Un beneficio adicional de tales inhibidores irreversibles en comparación con los inhibidores reversibles, es que los inhibidores irreversibles pueden usarse en la supresión prolongada de la tirosina quinasa, limitada solo por la tasa normal de recambio de receptores.

[0074] La alineación de los cuatro miembros de la familia JAK de proteínas tirosina quinasas revela que dentro de los aminoácidos que comprenden el bolsillo de unión a ATP de estas quinasas hay muy pocas diferencias de aminoácidos que podrían usarse para dirigir inhibidores potenciales hacia un familiar u otro. Curiosamente, JAK3 solo entre esta subfamilia de quinasas posee un residuo de cisteína cerca del labio frontal de la cavidad de unión a ATP (Cys 963). Al atacar esta cisteína con una funcionalidad que lleva un grupo alquilante como un aceptor de Michael, u otro grupo similar que pueda reaccionar de manera reversible o irreversible con el resto tiol de este residuo de cisteína, se puede lograr una inhibición altamente selectiva de JAK3.

Composiciones farmacéuticas

[0075] La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo debe ser "farmacéuticamente aceptable" significa que es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para un sujeto. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe a continuación, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (para ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, 2005, Lippincott Williams y Wilkins).

[0076] Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; sublingualmente bucalmente parenteralmente, tal como mediante inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra(trans)dérmica o intracisternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, tal como por inhalación o por insuflación; tópicamente, tal como en forma de una crema o ungüento ocular I en forma de una solución o suspensión; vaginalmente en forma de pesarios, tampones o cremas; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y no tóxicos. Los compuestos pueden, por ejemplo, administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o prolongada se puede lograr mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos, o, particularmente en el caso de liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

[0077] Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la invención pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Estos métodos generalmente incluyen la etapa de asociar el compuesto de fórmula I con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de manera uniforme e íntima el compuesto de fórmula I con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, moldeando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o el estado de las enfermedades. Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0078] Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula I pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, por ejemplo, para proporcionar fármacos. Preparaciones cosméticamente estables y sabrosas. Los comprimidos contienen el compuesto de fórmula I en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para el control de liberación.

[0079] Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el compuesto de fórmula I se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el compuesto de fórmula I se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

[0080] Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; Los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileno, oxicetanol o condensación. productos de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como el monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0081] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el compuesto de fórmula I en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes pueden agregarse para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

[0082] Los polvos dispersables y gránulos adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto de fórmula I en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

[0083] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y condensación. productos de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

[0084] Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

[0085] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de formulaciones inyectables.

[0086] Para la administración al tracto respiratorio, incluyendo la administración intranasal, el compuesto activo se puede administrar por cualquiera de los métodos y formulaciones empleadas en la técnica para la administración al tracto respiratorio.

[0087] Por lo tanto, en general, el compuesto activo se puede administrar en forma de una solución o una suspensión o como un polvo seco.

[0088] Las soluciones y suspensiones generalmente serán acuosas, por ejemplo, preparadas a partir de agua sola (por ejemplo, agua estéril o libre de pirógenos) o agua y un co-solvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, etanol, propilenglicol o polietilenglicoles como PEG 400).).

[0089] Dichas soluciones o suspensiones pueden contener adicionalmente otros excipientes por ejemplo conservantes (tales como cloruro de benzalconio), agentes solubilizantes/tensioactivos tales como polisorbatos (por ejemplo, Tween 80, Span 80, cloruro de benzalconio), agentes tamponantes, agentes de isotonicidad de ajuste (por ejemplo, cloruro de sodio), potenciadores de la absorción y potenciadores de la viscosidad. Las suspensiones pueden contener adicionalmente agentes de suspensión (por ejemplo, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica).

[0090] Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o spray. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma única o multidosis. En este último caso, se proporciona deseablemente un medio de dosificación de la dosis. En el caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede lograrse si el sujeto administra un volumen apropiado y predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de una pulverización, esto puede lograrse, por ejemplo, por medio de una bomba de pulverización de atomización dosificadora.

[0091] La administración al tracto respiratorio también se puede lograr por medio de una formulación de aerosol en la que el compuesto se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado, como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, carbono dióxido u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un agente tensioactivo tal como lecitina. La dosis de compuesto activo puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificada.

[0092] Alternativamente, el compuesto activo puede proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). Convenientemente, el portador de polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o envases tipo blister a partir de los cuales se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

[0093] En las formulaciones destinadas a la administración al tracto respiratorio, incluyendo formulaciones intranasales, el compuesto activo tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de 5 micras o menos. Dicho tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización.

[0094] Cuando se desea, se pueden emplear formulaciones adaptadas para dar una liberación sostenida del compuesto activo.

[0095] El compuesto activo se puede administrar por inhalación oral como un polvo de flujo libre a través de un "Diskhaler" (denominación comercial de Glaxo Group Ltd) o un inhalador de aerosol de dosis de medidor.

[0096] Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

[0097] Las composiciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen además del ingrediente activo, vehículos que se sabe que son apropiados en la técnica.

[0098] Para uso tópico, cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención se emplean. (Para los propósitos de esta solicitud, la aplicación tópica debe incluir enjuagues bucales y gárgaras).

[0099] Para la aplicación al ojo, el compuesto activo puede estar en la forma de una solución o suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso estéril adecuado. También se pueden incluir aditivos, por ejemplo, tampones, conservantes que incluyen agentes bactericidas y fungicidas, como acetato o nitrato de fenilo mercurio, cloruro de benzalconio o clorhexidina, y agentes espesantes como la hipromelosa.

[0100] Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas, tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica.

[0101] La eficacia de esta clase de compuestos puede ser aplicable a los stents liberadores de fármacos. Las aplicaciones potenciales de los stents liberadores de fármacos con estos compuestos incluyen la estenosis de la arteria pulmonar, la estenosis de la vena pulmonar y la estenosis de la arteria coronaria. Los stents liberadores de fármacos también se pueden usar en injertos de vena safena o injertos o conductos arteriales. Los stents liberadores de fármacos que liberan esta clase de compuestos también pueden ser aplicables para tratar las estenosis de la aorta o arterias periféricas, como la arteria ilíaca, la arteria femoral o la arteria poplítea. El compuesto puede unirse a la endoprótesis liberadora de fármacos mediante cualquiera de los diversos métodos conocidos en el campo. Los ejemplos de dichos métodos incluyen polímeros, fosforil colina y cerámica. El compuesto también puede impregnarse en un stent bioabsorbible.

[0102] Los compuestos activos también pueden presentarse para uso en la forma de composiciones veterinarias, que se pueden preparar, por ejemplo, por métodos que son convencionales en la técnica. Ejemplos de tales composiciones veterinarias incluyen los adaptados para:

(a) administración oral, aplicación externa, por ejemplo, empapados (por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas); comprimidos o bolos; polvos, gránulos o gránulos para mezclar con pienso; pastas de aplicación a la lengua;

(b) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo, como una solución o suspensión estéril; o (cuando sea apropiado) mediante inyección intramamaria en la que se introduce una suspensión o solución en la ubre a través de la tetina;

(c) aplicaciones tópicas, por ejemplo, como una crema, ungüento o aerosol aplicado a la piel; o

(d) por vía rectal o intravaginal, por ejemplo, como pesario, crema o espuma.

[0103] La composición farmacéutica y el método de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como se ha señalado en el presente documento que normalmente se aplican en el tratamiento de las condiciones patológicas mencionadas anteriormente. La selección de los agentes apropiados para uso en terapia de combinación puede ser realizada por un experto en la técnica, de acuerdo con principios farmacéuticos convencionales. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar de forma sinérgica para efectuar el tratamiento o la prevención de los diversos trastornos descritos anteriormente. Usando este

enfoque, se puede ser capaz de lograr una eficacia terapéutica con dosis más bajas de cada agente, reduciendo así la posibilidad de efectos secundarios adversos. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen los siguientes: antagonistas de los receptores de endotelina (por ejemplo, ambrisentan, bosentan, sitaxsentan), inhibidores de la PDE-V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil), bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipina, felodipina, varepamil, diltiazem, mentol), prostaciclina, treprostnilo, iloprost, beraprost, óxido nítrico, oxígeno, heparina, warfarina, diuréticos, digoxina, ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como ICAM-3, anti-IL-2 receptor (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, como los anticuerpos específicos para CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39 (CD40lg y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función NF-kappa B, como desoxiespergualina (DSG), inhibidores de la biosíntesis del colesterol como HMG Inhibidores de la CoA reductasa (lovastatina y simvastatina), antiinflamatorios no esteroideos gs (AINE) como ibuprofeno, aspirina, paracetamol, lefluno-mida, desoxiespergualina, inhibidores de la ciclooxigenasa, como celecoxib, esteroides, como la prednisolona o la dexametasona, compuestos de oro, grandes cantidades de elementos, accesorios de oro, accesorios, accesorios, accesorios de oro, gas-beta, agonistas, etc. montelukast, agentes antiproliferativos como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), mofetilo de micofenolato, fármacos citotóxicos, tales como azatioprina, VP-16, etopósido, fludarabina, doxorubina, adriamicina, amsacrina, camptotecina, citarabina, gemcitabina, fluorodeoxiuridina, melfalano y ciclofosfamida, antimetabolitos tales como metotrexato, inhibidores de topoisomerasa como camptotecina, alquiladores de ADN como cisplatino, inhibidores de quinasa como sorafenib, venenos de microtúbulos, como paclitaxel, inhibidores de TNF- α como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, hidroxiurea y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o sus derivados.

[0105] Cuando se emplean otros agentes terapéuticos en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en cantidades como se indica en Physician Desk Reference (PDR) o según lo determinado por un experto en la técnica.

Tratamiento

[0106] Los compuestos de fórmula I pueden usarse en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas con quinasa incluyendo enfermedades asociadas con quinasa JAK tales enfermedades inmunológicas e inflamatorias incluyendo trasplantes de órganos; enfermedades hiperproliferativas que incluyen cáncer y enfermedades mieloproliferativas; enfermedades virales; enfermedades metabólicas; y enfermedades vasculares.

[0107] En general, el término "tratamiento" significa que afecta a un sujeto, tejido o célula para obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado e incluye: (a) prevenir que ocurra la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, pero aún no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (c) aliviar o mejorar los efectos de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los efectos de la enfermedad.

[0108] El término "sujeto" se refiere a cualquier animal que tiene una enfermedad que requiere tratamiento con el compuesto de fórmula I.

[0109] Además de los primates, como los humanos, se puede tratar una variedad de otros mamíferos usando los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Sin embargo, la invención también puede ponerse en práctica en otras especies, como las especies aviares (por ejemplo, pollos).

[0110] El término "administración" debe entenderse que significan proporcionar un compuesto de la invención a un sujeto en necesidad de tratamiento.

[0111] El término "enfermedades asociadas con quinasa" se refiere a un trastorno o trastornos que resultan directa o indirectamente de o se agravan por la actividad aberrante de la quinasa, en particular actividad quinasa JAK y/o que se alivian mediante la inhibición de una o más de estas quinasas enzimas.

[0112] En una realización preferida, el estado de enfermedad asociado con quinasa implica una o más de las quinasas JAK, JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. En una realización particularmente preferida, la enfermedad implica la quinasa JAK2 o JAK3. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, las enumeradas en la Tabla a continuación.

Activación de la vía JAK/STAT en diversas patologías

[0113]

Tipo de enfermedad	Tipos de células involucradas	Citoquinas involucradas	Quinasa JAK involucrada	Características
Atopia Asma alérgica, dermatitis atópica (eczema), rinitis alérgica,	Células mástil, eosinófilos, células T, células B,	IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-13	JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2	Activación de células B de células T seguida de activación mediada por IgE de mastocitos y eosinófilos residentes
CMH Dermatitis de contacto alérgica, neumonitis por hipersensibilidad	Células T, células B, macrófagos, neutrófilos	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN γ , TNF, IL-7, IL-13,	JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2	Activación de células B y/o células T _{DH} Activación de macrófagos/granulocitos
Enfermedades autoinmunes Esclerosis múltiple, Glomerulonefritis, Lupus eritematoso sistémico (LES), Artritis reumatoide, Artritis juvenil, Síndrome de Sjögren, Esclerodermia Polimiositis, Espondilitis anquilosante, Artritis psoriásica	Células B, células T, monocitos, macrófagos, neutrófilos, mastocitos, eosinófilos,	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13, IFN γ , TNF, GM-CSF; G-CSF,	JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2	Producción de citocinas (por ejemplo, TNF α/β , IL-1, CSF-1, GM-CSF), activación de células T, activación de células B, activación de JAK/STAT
Trasplante Rechazo de aloinjerto GvHD	Células T, células B, macrófagos	IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-13, TNF	JAK1, JAK2, JAK3,	Necrosis mediada por macrófagos/células T, apoptosis mediada por células Tc y opsonización/necrosis mediada por células B/Ig de injerto extraño
Enfermedades virales		Citoquinas virales, IL-2,	JAK1, JAK2, JAK3	Mediación JAK/STAT
Virus de Epstein Barr (EBV)	Linfocitos			
Hepatitis B	Hepatocitos			
Hepatitis C	Hepatocitos			
El VIH	Linfocitos			
HTLV 1	Linfocitos			
Virus de Varicela-Zoster (VZV)	Fibroblastos			
Virus del papiloma humano (VPH)	Células epiteliales			
Enfermedades hiperproliferativas-cáncer				

Tipo de enfermedad	Tipos de células involucradas	Citoquinas involucradas	Quinasa JAK involucrada	Características
Leucemia	Leucocitos	Varias citocinas autocrinas, activación intrínseca.	JAK1, JAK2, JAK3	Producción citoquina, activación JAK/STAT
Linfoma	Linfocitos			
Mieloma múltiple	varios			
Cancer de prostata	varios			
cáncer de mama	varios			
Lymphoma Hodgkins	varios			
Leucemia linfocítica crónica de células B	varios			
cáncer de pulmón	varios			
hepatoma	varios			
mieloma metastásico	varios			
glioma	varios			
Enfermedades mieloproliferativas Policitemia rubra vera, mielofibrosis primaria. Trombocitemia, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática, leucemia mielógena crónica	Hematopoyético	Interleucina-3, eritropoyetina, trombopoyetina	Mutación JAK2	Activación JAK/STAT
Enfermedad vascular Hipertensión, Hipertrofia, Insuficiencia cardíaca, Isquemia, Hipertensión arterial pulmonar	Células endoteliales, células del músculo liso, incluidas las células del músculo liso de la arteria pulmonar, miocitos cardíacos, fibroblastos, células endoteliales	IL6, angiotensina II, LIF, TNFalfa, serotonina, caveolinI	JAK1, JAK2, TYK2	Activación JAK/STAT
Enfermedad metabólica Obesidad, síndrome metabólico.	Adipocitos, células hipofisarias, neuronas, monocitos.	Leptina	JAK2	Activación JAK/STAT

[0114] El término "enfermedad inmunológica e inflamatoria" se refiere a una enfermedad inmunológica, inflamatoria o autoinmune, incluyendo pero no limitada a artritis reumatoide, poliartritis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, gota, asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria del tazón, síndrome del tazón irritable, colitis mucosa, colitis ulcerosa, colitis diabrotica, enfermedad de Crohn, trastornos autoinmunes de la tiroides, tritis, esofagitis, hepatitis, pancreatitis, nefritis, psoriasis, eczema, acné vulgar, dermatitis, urticaria, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de Paget, sepsis, conjuntivitis, neranl catarro, artorreumatismo crónico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), polimiositis, dermatomiositis (DM), polarisitis (PN), trastorno mixto del tejido conectivo (MCTD), síndrome de Sjogren, síndrome de Crouzon, acondroplasia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculitis, displasia tanatofórica, resistencia a la insulina, diabetes tipo I y complicaciones de la diabetes y el síndrome metabólico.

[0115] El término "enfermedades hiperproliferativas" incluye estados de cáncer y enfermedades mieloproliferativas como estados de enfermedades de proliferación de células, incluyendo pero no limitado a: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hanlartoma condromatoso, inesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulino, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma), adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma),

testículo (seminoma), teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma maligno fibroso, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de la célula del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes malignas, osteocronfoma (exostosas osteocartiláginas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, astrocitoma, glandoma) schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado, tumor de células granuloseculares, cáncer de la parásito teratoma), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode [rabortomiosarcoma embrionario]), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológica: sangre (leucemia mielode [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno; cji: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, lunares, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; Glándulas suprarrenales: neuroblastoma; y enfermedades mieloproliferativas como la policitemia rubra vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia, trombocitemia esencial (TE), metaplasia mielode agnónica (AMM), también conocida como mielofibrosis idiopática (FMI) y leucemia mielógena crónica (CML).

[0116] El término "enfermedades vasculares" se refiere a enfermedades incluyendo, pero no limitado a, enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, hipertrofia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, trastornos tromboticos, accidente cerebrovascular, fenómeno de Raynaud, síndrome POEMS, angina, isquemia, migraña, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, reestenosis, aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio, enfermedades isquémicas del corazón, riñón, hígado y cerebro, e hipertensión arterial pulmonar.

[0117] Las enfermedades preferidas para inhibidores selectivos de la JAK2 incluyen enfermedades inmunológicas e inflamatorias tales como enfermedades auto-inmunes para la dermatitis ejemplo atópica, asma, rinitis alérgica, artritis reumatoide, artritis juvenil, síndrome de Sjögren, esclerodermia, polimiositis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, célula hipersensibilidad mediada, por ejemplo, dermatitis de contacto alérgica y neumonitis por hipersensibilidad, enfermedad de Crohn, psoriasis, síndrome de Crouzon, acondroplasia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, vasculitis, displasia tanatóforica y diabetes; trastornos hiperproliferativos como el cáncer, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de hígado, hepatoma, cáncer de cabeza y cuello, glioma, cáncer de piel, melanoma metastásico, leucemia, linfoma, mieloma múltiple y enfermedades mieloproliferativas como policitemia rubra vera, mielofibrosis, trombocitemia, trombocitemia esencial (TE), metaplasia mielode agnónica (AMM), también conocida como mielofibrosis idiopática (FMI) y leucemia mielógena crónica (LMC); y enfermedades vasculares como hipertensión, hipertrofia, accidente cerebrovascular, fenómeno de Raynaud, síndrome de POEMS, angina, isquemia, migraña, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, reestenosis, aterosclerosis e hipertensión arterial pulmonar.

[0118] Las enfermedades preferidas para los compuestos que inhiben selectivamente tanto JAK1 y JAK2 son enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer para el cáncer de ejemplo de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de hígado tales como hepatoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, tales como glioma, cáncer de piel como el melanoma metastásico, la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple.

[0119] Las enfermedades preferidas para inhibidores selectivos de la JAK3 son enfermedades inmunológicas e inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, la esclerodermia, la esclerosis múltiple, neuritis autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, resistencia a la insulina, diabetes tipo I y complicaciones desde diabetes, síndrome metabólico, asma, dermatitis atópica, trastornos autoinmunes de la tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer y otras indicaciones donde la inmunosupresión puede ser deseable, como trasplante de órganos y enfermedad de injerto contra huésped. Además, los inhibidores específicos de JAK3 pueden encontrar una aplicación para tratamientos terapéuticos para enfermedades hiperproliferativas como la leucemia y el linfoma en los que JAK3 está hiperactivado.

[0120] Los compuestos de fórmula también se pueden usar en la fabricación de medicamentos para uso en un método de suprimir el sistema inmune de un sujeto. En una realización, el método para suprimir el sistema inmune es modificar la respuesta del sistema inmune a un trasplante en el sujeto. Más preferiblemente, el trasplante es un trasplante de órganos o un trasplante de tejidos.

[0121] Preferiblemente, el método para suprimir el sistema inmune es para el tratamiento de estados de enfermedad seleccionados de atopia, como asma alérgica, dermatitis atópica (eczema) y rinitis alérgica; hipersensibilidad mediada por células, como dermatitis de contacto alérgica y neumonitis por hipersensibilidad; enfermedades

autoinmunes, como la esclerosis múltiple, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis juvenil, síndrome de Sjögren, esclerodermia polimiositis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis juvenil, síndrome de Sjögren, esclerodermia, polimiositis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn; otras enfermedades autoinmunes, como diabetes tipo I, trastornos autoinmunes de la tiroides y enfermedad de Alzheimer; enfermedades relacionadas con el trasplante, como rechazo de Allograft y enfermedad de injerto contra huésped; enfermedades virales, como el virus de Epstein Barr (EBV), la hepatitis B, la hepatitis C, el VIH, el HTLV 1, el virus de la varicela zoster (VZV), el virus del papiloma humano (VPH), el cáncer, como la leucemia, el linfoma y el cáncer de próstata.

Dosificaciones

[0122] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de fórmula I que provocará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o humano que busca el investigador, veterinario, médico o otro clínico.

[0123] En el tratamiento o prevención de afecciones que requieren inhibición de la quinasa, un nivel de dosificación apropiado generalmente será de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente de 0,05 a 100 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este rango, la dosis puede ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 o 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1,000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del ingrediente activo. La dosificación puede seleccionarse, por ejemplo, para cualquier dosis dentro de cualquiera de estos intervalos, para la eficacia terapéutica y/o el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Los compuestos se administrarán preferiblemente en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

[0124] Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos, la gravedad de la afección en particular y el huésped que recibe la terapia.

[0125] Con el fin de ejemplificar la naturaleza de la presente invención de manera que pueda entenderse más claramente, se proporcionan los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Síntesis compuesta

[0126] Los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, y como se ha descrito en los procedimientos sintéticos y experimentales como se muestra abajo para compuestos seleccionados.

Definiciones:

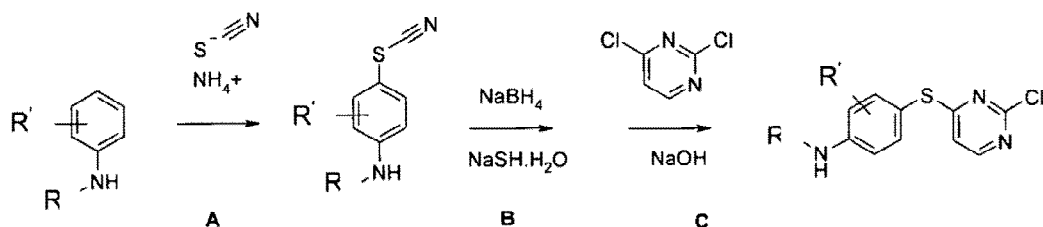
[0127]

PyBOP	benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DCM	diclorometona
NMP	1-metilo-2-pirrolidinona
n-PrOH	n-propanol
ACN	acetonitrilo
EDC.HCl	1-etilo-3-(dimetilaminopropilo)carbodiimida clorhidrato
HOBT	<i>N</i> -hidroxibenzotriazol
TEA	triethylamina
DIPEA	diisopropiletilamina
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -tolueno sulfónico
HATU	<i>o</i> -(7-azabenzotriazol-1-ilo)- <i>N,N,N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato
THF	tetrahidrofurano

Ejemplos generales [KM33]

Síntesis de tiocianatos a partir de anilinas y posterior reducción y reacción con dicloropirimidina

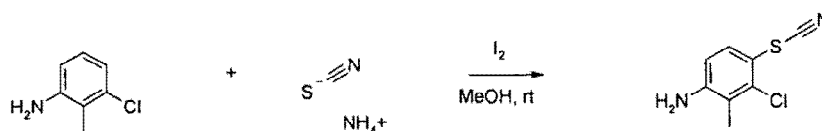
[0128]



Paso A

Tiocianato de 4-amino-2-cloro-3-metilfenilo

[0129] (JS Yadav, BV Subba Reddy, UV Subba Reddy y AD Krishna "Iodine/MeOH as a novel and versatile reagent system for the synthesis of α -ketothiocyanates" Tetrahedron Letters, Volumen 48, Número 30, 23 de julio de 2007, páginas 5243-5246) [KMH4]

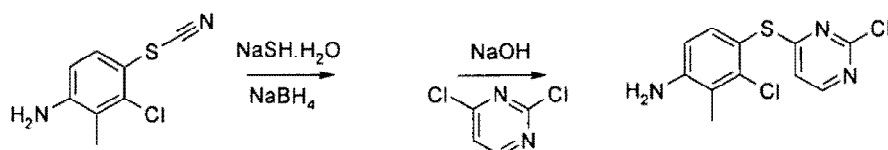


[0130] A una solución agitada de tiocianato de amonio (1,61 g, 0,02 mol) y yodo (1,79 g, 7,1 mmol) en metanol se le añadió 3-cloro-2-metilnilina (0,84 mL, 7,1 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días, tiempo después del cual se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 50 mL). Los extractos se lavaron con una solución 15% acuosa de tiosulfato de sodio (100 mL) después se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para dar tiocianato de 4-amino-2-cloro-3-metilfenil como un sólido marrón (1,26 g, 90%). El material se utilizó crudo en etapas posteriores.

Paso b, c

3-cloro-4-[(2-cloropirimidina-4-ilo)tio]-2-metilnilina

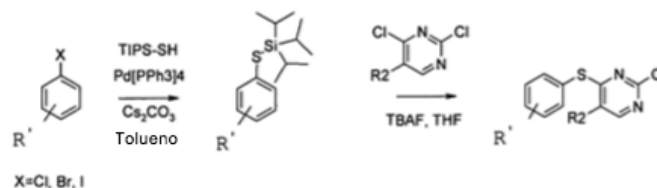
[0131]



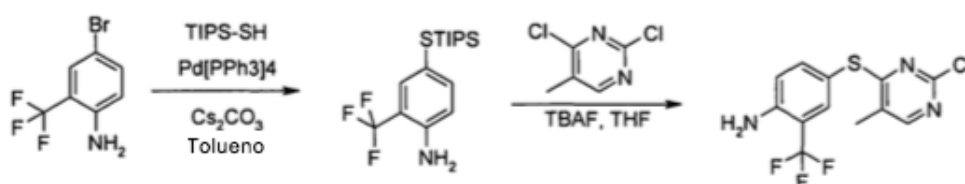
[0132] Tiocianato de 4-amino-2-cloro-3-metilfenilo crudo (600 mg, 3,0 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol:agua (2:1, 22 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadieron hidrosulfuro de sodio monohidrato (338 mg, 4,6 mmol) y borohidruro de sodio (447 mg, 11,8 mmol), luego la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de este tiempo, se añadió hidróxido de sodio (96 mg, 2,4 mmol) seguido de 2,4-dicloropirimidina (360 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 24 h más. El metanol se eliminó al vacío y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron, luego el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 3-cloro-4-[(2-cloropirimidina-4-ilo)tio]-2-metilnilina (353 mg, 41%).

Síntesis de tioles a partir de haluros de arilo y reacción posterior con dicloropirimidina

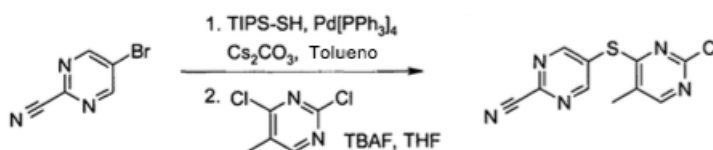
[0133]

**Ejemplo I**

4 -[(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)tio]-2-(trifluorometilo)anilina

[0134]

[0135] Una mezcla de $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (75 mg, 0,065 mmol) y Cs_2CO_3 (550 mg, 1,69 mmol) se evacuó y se purgó con nitrógeno. Luego se añadió tolueno (12 mL) seguido de 4-bromo-2-(trifluorometilo)anilina (187 mL, 1,33 mmol) y triisopropilsilanotiol (TIPS-SH) (363 μL , 1,69 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 24 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. NH_4Cl acuosa saturada se añadió (5 mL) después se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera después se secó (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el TIPS de tiofenol en bruto como un aceite rojo oscuro (675 mg). Este aceite se disolvió en THF (13 mL), se añadió 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (190 mL, 1,62 mmol) y la solución se enfrió a 0°C . Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilo amonio (TBAF) (1,0 M en THF, 2,6 mL, 2,6 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera después se secó (Na_2SO_4). La eliminación del disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con 30% de EtOAc/gasolina como eluyente para dar 4-[(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)tio]-2-(trifluorometilo)anilina (410 mg, 95%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,07 (d, $J = 0,9$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,43 (br s, 2 H), 2,25 (d, $J = 0,6$ Hz, ^3H); LRMS (ESI): m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320,0, encontrado 320,2.

Ejemplo II:**[0136]**

[0137] Se evacuó una mezcla de 4-bromo-2-cianopirimidina (280 mg, 1,52 mmol), $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (86 mg, 0,074 mmol) y Cs_2CO_3 (628 mg, 1,93 mmol) y se purificó con nitrógeno. Luego se añadió tolueno (15 mL) seguido de TIPS-SH (413 μL , 1,92 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 22 h y la suspensión naranja resultante se enfrió a 0°C . Luego se añadió 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (267 mL, 2,28 mmol) seguido de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 3,8 mL, 3,8 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera después se secó (Na_2SO_4). La eliminación del disolvente a presión reducida y la purificación por cromatografía en gel de sílice con 100% de diclorometano, luego 1% de EtOAc/diclorometano como eluyente dio 5-(2-cloro-5-metilpirimidina-4-iltio)pirimidina-2-carbonitrilo (327 mg, 82%) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,97 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 2,35 (s, 3H); Std LC-MS; ta 6,30 min; m/z 264.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; pureza 96% a 254 nm.

Ejemplo 1

2-cloro-4-(feniltio)pirimidina

[0138] A una solución agitada de 2,4-dicloropirimidina (1,00 g, 6,71 mmol) en etanol absoluto (10 mL), se añadió sal sódica de bencenotiol (0,89 g, 6,73 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego a 40°C durante 16 horas. Se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo: éter de petróleo (1:99 → 25:75) como eluyente para dar el producto deseado (498 mg, 36%).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 6,62 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, pirimidina-H), 7,47-7,54 (m, 3H, Ar-H), 7,59-7,62 (m, 2H, Ar-H), 8,18 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, pirimidina-H).

[0139] También se obtuvo el isómero menor, 4-cloro-2-(feniltio)pirimidina (274 mg, 20%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,58-7,63 (m, 2H, Ar-H), 7,69-7,73 (m, 1H, Ar-H), 8,03 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, pirimidina-H), 8,06-8,09 (m, 2H, Ar-H), 8,92 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, pirimidina-H).

Ejemplo 2**4-(2-cloropirimidina-4-iltio)benzoato de metilo**

[0140] Para un hidróxido de sodio (2,38 g, 59 mmol) de solución en metanol (50 mL) y agua (5 mL), se añadió gota a gota una solución de 4-mercaptobenzoato de metilo (9,00 g, 54 mmol) en metanol (100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a esto se le añadió una solución de metanol (100 mL) de 2, 4-dicloropirimidina (8,77 g, 59 mmol) durante 5 minutos. El conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente al vacío produjo el producto (14,60 g, 97%).

Ejemplo 3a**4-(2-cloropirimidina-4-iltio)bencenamina**

[0141] A una suspensión de hidruro de sodio (60% dispensado en aceite mineral, 0,97 g, 24 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 mL), se añadió 4-aminobencenotiol (2,77 g, 22 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (20 mL) más de 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a esto se añadió una solución de 2,4-dicloropirimidina (3,00 g, 20 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (20 mL) durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua y salmuera. Después de secarse (Na₂SO₄), la solución orgánica se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 5% de acetona en diclorometano como eluyente para dar el producto (3,60 g, 75%).

Ejemplo 3b**4-[(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)tio]anilina**

[0142] Se disolvió [KMHS] hidróxido de sodio (2,38 g, 5,9 mmol) en agua (10 mL), se añadió 4-aminotiofenol (6,77 g, 5,4 mmol) como una solución en metanol (25 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió lentamente 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (7,05 g, 4,3 mmol) como una solución en metanol (25 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más, tiempo durante el cual se formó un precipitado. Este precipitado se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico enfriado con hielo mínimo y se secó al vacío para dar 4-[(2-cloro-5-metilpirimidina-4-ilo)tio]anilina (8,49 g, 92%).

Ejemplo 4**3-(2-cloropirimidina-4-iltio)bencenamina**

[0143] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, la reacción de 4-aminobencenotiol (4,62 g, 37 mmol) y pirimidina 2,4-dicloro-(5,00 g, 34 mmol) proporcionó el producto (7,98 g, 100%).

Ejemplo 5**2-cloro-4-(pirimidina-2-iltio)pirimidina**

[0144] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, la reacción de pirimidina-2-tiol (415 mg, 3,70 mmol) y 2,4-dicloro-pirimidina (500 mg, 3,36 mmol) proporcionó el producto (705 mg, 93%).

Ejemplo 6**N1-(4-(feniltio)pirimidina-2-ilo) benceno-1,3-diamina**

[0145] A una mezcla agitada de 2-cloro-4-pirimidina(feniltio) (300 mg, 1,35 mmol) y diisopropiletilamina (0,35 mL, 2,02 mmol) en 2-etoxietanol (2 mL), se añadió 1,3-fenilendiamina (291 mg, 2,70 mmol) en una porción. El conjunto se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con agua y salmuera. La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo: éter de petróleo (20:80 → 50:50) como eluyente para dar el producto (167 mg, 42%).

Ejemplo 7

N1-(4-(piridina-2-iltio)pirimidina-2-ilo) benceno-1,3-diamina

[0146] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 6, la reacción de 2-cloro-4-(piridina-2-iltio)pirimidina (100 mg, 0,45 mmol) y 1,3-fenilendiamina (193 mg, 1,78 mmol) proporcionó el producto (40 mg, 30%).

Ejemplo 8

4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)benzoato de metilo (Compuesto 66)

[0147] A una mezcla agitada de **4-(2-cloropirimidina-4-iltio)benzoato de metilo** (3,80 g, 14 mmol) y 4-morfolinoanilina (2,89 g, 16 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (2,57 g, 14 mmol) en una porción. El conjunto se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (200 mL). El precipitado se recogió por filtración, se lavó repetidamente con ácido cítrico acuoso al 2%, agua y acetato de etilo. Luego se secó a alto vacío para proporcionar el producto (2,90 g, 51%).

Ejemplo 9

N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio) fenilo)acrilamida (Compuesto 25)

[0148] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 8, la reacción de N-(4-(2-cloropirimidina-4-iltio)fenilo)acrilamida (540 mg, 1,85 mmol) y 4-morfolinoanilina (400 mg, 2,24 mmol) proporcionó el producto (430 mg, 54%).

Ejemplo 10

N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)fenilo)acrilamida (Compuesto 23)

[0149] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 8, la reacción de N-(3-(2-cloropirimidina-4-iltio)fenilo)acrilamida (1,10 g, 3,77 mmol) y 4-morfolinoanilina (806 mg, 4,52 mmol) proporcionó el producto (690 mg, 43%).
1H-RMN (CDCl₃): δ P84, libro 155

Ejemplo 11

N-(3-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidina-4-iltio)fenilo)acrilamida (Compuesto 51)

[0150] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 8, la reacción de N-(3-(2-cloropirimidina-4-iltio)fenilo)acrilamida (100 mg, 0,34 mmol) y 3,4,5-trimetoxianilina (75 mg, 0,41 mmol) suministró el producto (20 mg, 14%).

Ejemplo 12

(E)-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)fenilo)but-2-enamida (Compuesto 54)

[0151] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 8, la reacción de (E)-N-(3-(2-cloropirimidina-4-iltio)fenilo)but-2-enamida (103 mg, 0,26 mmol) y 4-morfolinoanilina (47 mg, 0,26 mmol) proporcionó el producto (81 mg, 69%).

Ejemplo 13

3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)benzoato de metilo (Compuesto 48)

[0152] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 8, la reacción de 3-(2-cloropirimidina-4-iltio)benzoato de metilo (310 mg, 1,84 mmol) y 4-morfolinoanilina (394 mg, 2,21 mmol) proporcionó el producto (410 mg, 87%).

Ejemplo 14

4-(4-(1H-tetrazol-1-ilo) feniltio)-N-(4-morfolinofenilo)pirimidina-2-amina (Compuesto 80)

[0153] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 8, la reacción de 4-(4-(1H-tetrazol-1-ilo) feniltio)-2-cloropirimidina

(100 mg, 0,34 mmol) y 4-morfolinoanilina (75 mg, 0,41 mmol) suministró el producto (56 mg, 38%).

Ejemplo 15

5 N-(3-(4-(feniltio)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida (Compuesto 16)

[0154] A una solución agitada de **N1-(4-(fenitio) pirimidm-2-ilo)benceno-1,3-diamina** (80 mg, 0,27 mmol) y ácido acrílico (37 µL, 0,54 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), se añadió sal de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propilo]-3-etilcarbodiimida (78 mg, 0,41 mmol), trietilamina (114 µL, 0,82 mmol) y 4-pirrolidinopiridina (5 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se diluyó con dicloroetano romethane (20 mL), se lavó con agua, 2,0 solución de carbonato sódico acuoso, y se secó (Na₂SO₄). Después de eliminar el disolvente a vacío, el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo: éter de petróleo (50:50 → 100:0) como eluyente para dar el producto deseado (31 mg, 33%).

Ejemplo 16

20 N-(3-(4-(feniltio)pirimidina-2-ilamino)fenilo)-2-cianoacetamida (Compuesto 17)

[0155] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, la reacción de N1-(4-(feniltio)pirimidina-2-ilo)benceno-1,3-diamina (80 mg, 0,27 mmol) y ácido cianoacético (46 mg, 0,54 mmol) proporcionó el producto (46 mg, 47%).

Ejemplo 17

25 N-(3-(4-(piridina-2-iltio)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida (Compuesto 2)

[0156] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, la reacción de **N1-(4-(piridina-2-iltio)pirimidina-2-ilo)benceno-1,3-diamina** (35 mg, 0,12 mmol) y ácido acrílico (16 µL, 0,24 mmol) proporcionó el producto (18 mg, 43%).

Ejemplo 18

35 N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)fenilo)-2-cianoacetamida (Compuesto 24)

[0157] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, la reacción de 4-(3-aminofeniltio)-N-(4-morfolinofenilo)pirimidina 2-amina (50 mg, 0,13 mmol) y ácido cianoacético (23 mg, 0,26 mmol) suministró el producto (38 mg, 64%).

Ejemplo 19

40 N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)fenilo)-2-cianoacetamida (Compuesto 26)

[0158] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, la reacción de 4-(4-aminofeniltio)-N-(4-morfolinofenilo)pirimidina-2-amina (60 mg, 0,16 mmol) y ácido cianoacético (46 mg, 0,32 mmol) suministró el producto (48 mg, 68%).

Ejemplo 20

50 N-(3-(2-cloropirimidina-4-iltio)fenilo)acrilamida

[0159] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, la reacción de 3-(2-cloropirimidina-4-iltio)bencenamina (300 mg, 1,26 mmol) y ácido acrílico (173 µL, 2,52 mmol) suministró el producto (250 mg, 68%).

Ejemplo 21

55 N-(4-(2-cloropirimidina-4-iltio)fenilo)acrilamida

[0160] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, la reacción de 4-(2-cloropirimidina-4-iltio)bencenamina 2-cloro-4-(4'-aminotiofenilo)pirimidina (800 mg, 3,37 mmol) y ácido acrílico (463 µL, 6,74 mmol) suministró el producto (550 mg, 56%).

Ejemplo 22

65 N-(4-(4-(4-metoxifeniltio)pirimidina-2-ilamino)fenilo)acrilamida (Compuesto 39)

[0161] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, la reacción de N1-(4-(4-metoxifeniltio)pirimidina-2-

ilo)benceno-1,4-diamina (80 mg, 0,23 mmol) y ácido acrílico (24 µl, 0,46 mmol) proporcionó el producto (48 mg, 55%).

Ejemplo 23

N-(4-(4-(4-metoxifeniltio)pirimidina-2-ilamino)fenilo)metacrilamida (Compuesto 41)

[0162] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, la reacción de N1-(4-(4-metoxifeniltio)pirimidina-2-ilo)benceno-1,4-diamina (80 mg, 0,23 mmol) y ácido metacrílico (50 mg, 0,46 mmol) proporcionó el producto (42 mg, 47%).

Ejemplo 24

N-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)bencilo)acrilamida (Compuesto 111)

[0163] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, la reacción de 4-(4-(aminometilo)feniltio)-N-(4-morfolinofenilo)pirimidina-2-amina (70 mg, 0,18 mmol) y ácido acrílico (19 mg, 0,27 mmol) proporcionó el producto (22 mg, 27%).

Ejemplo 25

4-(2-(4-Morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)-N-(cianometilo)benzamida (Compuesto 72)

[0164] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, la reacción de 4-(4-(aminometilo)feniltio)-N-(4-morfolinofenilo)pirimidina-2-amina (70 mg, 0,18 mmol) y ácido cianoacético (23 mg, 0,27 mmol) proporcionó el producto (5 mg, 6%).

Ejemplo 26

N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)bencilo)acrilamida (Compuesto 112)

[0165] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 15, la reacción de 4-(3-(aminometilo)feniltio)-N-(4-morfolinofenilo)pirimidina-2-amina (60 mg, 0,15 mmol) y ácido acrílico (16 mg, 0,23 mmol) proporcionó el producto (21 mg, 31%).

Ejemplo 27

(3-(2-(4-Morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)fenilo)metanol (Compuesto 62)

[0166] A una mezcla agitada de 3-(2-(4-morfolinofeniloamino)pirimidina-4-iltio)benzoato de metilo (4,00 g, 9,46 mmol) en tetrahidrofurano anhidro, se añadió litio y aluminio (360 mg, 9,46 mmol) en porciones pequeñas mientras que la mezcla se calentó suavemente a 40°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas. Luego se enfrió en un baño de hielo, se añadió lentamente una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% fría para apagar la reacción. La mezcla completa se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto (2,50 g, 80%).

Ejemplo 28

4-(3-(Bromometilo)feniltio)-N-(4-morfolinofenilo)pirimidina-2-amina (Compuesto 132)

[0167] A una mezcla agitada de tetrabromometano (370 mg, 1,12 mmol) y trifenilfosfina (293 mg, 1,12 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió (3-(2-(4-morfolinofeniloamino)pirimidina-4-iltio)fenilo)metanol (400 mg, 1,01 mmol) en porciones. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió a la mezcla otro lote de tetrabromometano (370 mg, 1,12 mmol) y trifenilfosfina (293 mg, 1,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Todos los compuestos volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo: diclorometano (0:100 → 10:90) como eluyente para dar el producto (208 mg, 45%).

Ejemplo 29

2-(1-(3-(2-(4-Morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)bencilo)-1H-imidazol-4-ilo)acetónitrilo (Compuesto 128)

[0168] A una mezcla agitada de 4-(3-(bromometilo)feniltio)-N-(4-morfolinofenilo)pirimidina-2-amina (100 mg, 0,22 mmol) y 4-cianometilo imidazol (47 mg, 0,44 mmol) en dimetilformamida (2 mL), se añadió carbonato de cesio (154 mg, 0,44 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró para eliminar

cualquier material inorgánico y la solución de dimetilformamida se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en columna sobre gel de sílice usando metanol:diclorometano (4:96) como eluyente para dar el producto (50 mg, 47%).

Ejemplo 30

2-(1-(4-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidina-4-iltio)bencilo)-1H-imidazol-4-ilo)acetonitrilo (Compuesto 90)

[0169] En un procedimiento análogo al del Ejemplo 29, la reacción de 4-(3-(bromometilo)feniltio)-N-(4-morfolinofenilo)pirimidina-2-amina (100 mg, 0,22 mmol) y 1,3-EI imidazol (30 mg, 0,44 mmol) proporcionó el producto (43 mg, 44%).

Análisis compuesto

[0170] Los datos de ^1H RMN se adquirieron en un espectrómetro Bruker 300 MHz RMN.

LC-EI-MS y EI-MS

Parámetros generales:

[0171] Los datos de LC-EI-MS y EI-MS se adquirieron en una Waters 2795 Alliance HPLC acoplada a un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996 y un espectrómetro de masas de impacto electrónico Integrity TMD que operan bajo el control del software Waters Millenium 32 versión 4,0 con los ajustes descritos abajo.

Parámetros del espectrómetro de masas:

[0172] Flujo de helio de aproximadamente 0,36 L/min; modo de adquisición configurado para escanear; tasa de muestreo de 1 espectro/seg; temperatura de la fuente 200°C; temperatura del nebulizador 80°C; temperatura de la región de expansión 75°C; rango de masa m/z 100-550, m/z 100-650 o m/z 100-700 según sea necesario.

Parámetros de HPLC

[0173] Los parámetros de LC-MS fueron los descritos para cada uno de los métodos descritos a continuación. Las muestras de EI-MS se inyectaron y analizaron sin presencia de columna, con un caudal de disolvente de 0,25 mL/min.

LC-ESI-MS

Parametros generales:

[0174] Los datos de LC-ESI-MS se adquirieron en una HPLC 2695Xe de Waters acoplada a un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996 y el espectrómetro de masas Waters ZQ que opera bajo condiciones de ionización por electrospray 4,1 con los ajustes que se describen a continuación.

Parámetros del espectrómetro de masas:

[0175]

Rango de masas:	m/z 100-650		
Tiempo de exploración:	0,5		
Retardo entre exploración:	0,1		
Desolvatación de gas:	500 L/h N_2	Capilar:	+3,3 kV
Gas de cono:	100 L/h N_2	Voltaje de cono:	+30 V
Temperatura de desolvatación:	400°C	Extractor:	3 V
Temperatura de fuente:	120°C	Lente RF:	0,0 V

Parámetros de HPLC:

[0176] Se describieron para cada uno de los métodos descritos a continuación.

Detalles específicos del método LC-MS:

Método A (LC-EI-MS)

Gradiente de solvente:

[0177]

5

Tiempo	% MilliQ agua	% ACN	% (0,5% ac. ácido fórmico	Curva
0	90	0	10	-
0,5	90	0	10	6
7,5	0	90	10	6
10,5	0	90	10	6
11,5	90	0	10	6
14,5	90	0	10	6

10

Velocidad de flujo: 0,25 mL/min

15

Calentador de columna: 35°C

Columna: una de

20

⑩ Alltima HP C₁₈ 2,1 x 150 mm, 5 micrones⑩ XTerra MS C₁₈, 3,0 x 100 mm, 3,5 micrones⑩ XBridge C₁₈, 3,0 x 100 mm, 3,5 micrones

25

Método B (LC-EI-MS)

Gradiente de solvente:

30

[0178]

Tiempo	% MilliQ agua	% ACN	Curva
0	90	10	-
7	0	100	6
9	0	100	6
10	90	10	6
13	90	10	6

35

40

Velocidad de flujo: 0,25 mL/min

Columna: una de

⑩ Alltima HP C₁₈ 2,1 x 150 mm, 5 micrones

45

⑩ XTerra MS C₁₈, 3,0 x 100 mm, 3,5 micrones⑩ XBridge C₁₈, 3,0 x 100 mm, 3,5 micrones

50

Método C (LC-EI-MS)

Gradiente de solvente:

[0179]

55

Tiempo	% MilliQ agua	% ACN	Curva
0	90	10	1
5	0	100	6
6	0	100	6
7	90	10	6
10	90	10	6

60

Velocidad de flujo: 0,25 mL/min.

Columna: XTerra MS C₁₈, 2,1 x 50 mm, 3,5 micrones

65

Método D (LC-ESI-MS)

Gradiente de solvente:

[0180]

Tiempo	% MilliQ agua	% ACN	% (0,5% ácido fórmico (ac))	Curva
0	90	0	10	1
0,5	90	0	10	1
0,5	0	90	10	1
7,5	0	90	10	6
8,5	90	0	10	6
11,5	90	0	10	6

Velocidad de flujo: 0,25 mL/min.

Columna: XTerra MS C₁₈, 2,1 x 50 mm, 3,5 micrones

Método E (LC-ESI-MS)

Gradiente de solvente:

[0181]

Tiempo	% MilliQ agua	% ACN	Curva
0	90	10	
7	0	100	6
9	0	100	6
10	90	10	6
13	90	10	6

Velocidad de flujo: 0,25 mL/min.

Columna: una de

- ⑩ Alltima HP C₁₈, 2,1 x 150 mm, 5 micrones
- ⑩ XBridge C₁₈, 3,0 x 100 mm, 3,5 micrones

Método F (LC-ESI-MS)

Gradiente de solvente:

[0182]

Tiempo	% MilliQ agua	% ACN	Curva
0	90	10	1
5	0	100	6
6	0	100	6
7	90	10	6
10	90	10	6

Método G (LC-ESI-MS)

Gradiente de solvente:

[0183]

Tiempo	% MilliQ agua	% ACN	% (0,5% ácido fórmico (ac))	Curva
0	90	0	10	1
0,5	90	0	10	1
0,5	0	90	10	1
7,5	0	90	10	6
8,5	90	0	10	6
11,5	90	0	10	6

Velocidad de flujo: 0,25 mL/min.
Columna: Alltima HP C₁₈, 2,1 x 150 mm, 5 micrones

5 Método H (EI-MS)

[0184] Velocidad de flujo: 0,25 mL/min ACN
Columna: Ninguno

10 [0185]

Tiempo	% MilliQ agua	% ACN	Curva
0	90	10	
7	0	100	6
8	0	100	6
10	90	10	6
13	90	10	6

20 Velocidad de flujo: 0,25 mL/min.
Columna: XTerra MS C₁₈, 3,0 x 100 mm, 3,5 micrones

Ejemplo 31 - Cribado de enzima

25 Dilución de compuesto

[0186] Para los fines de detección, los compuestos (en DMSO al 100%) se calentó a 37 grados durante al menos 20 minutos antes de su uso. Inicialmente se hizo un reserva de 20 µm en un tampón de ensayo, donde la concentración final de DMSO fue del 0,3%. Las existencias se diluyeron luego en 384 pocillos Optiplates (Packard) donde la concentración final del compuesto fue de 5 µm.

Producción de dominios de quinasa de tirosina

[0187] Los dominios de quinasa se produjeron usando los siguientes procedimientos:

JAK1

[0188] El dominio de quinasa de JAK1 humana se amplificó a partir de U937mRNA utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con los cebadores siguientes:

XHOI-J1 5'-CCG CTC GAG ACT GAA GTG GAC CCC ACA CAT-3' [SEQ. ID. NO. 5]
J1-KPNI 5'-CGG GGT ACC TTA TTT TAA AAG TGC TTC AAA-3' [SEQ. ID. NO. 6]

[0189] Los productos JAK1 PCR se clonaron en el vector de destino pDest20 (Gibco). El plásmido JAK1 entonces se transformaron en células DH10Bac competentes (Gibco) y se preparó el baculovirus recombinante mediante transfección de células de insecto Sf9.

JAK2

[0190] El dominio de quinasa de JAK2 humano se amplificó a partir de U937mRNA utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con los cebadores siguientes:

SALI-jk2 5'-ACG CGT CGA CGG TGC CTT TGA AGA CCG GGA T-3' [SEQ. ID. NO. 7]
jk2-NOTI 5'-ATA GTT TAG CGG CCG CTC AGA ATG AAG GTC ATT T-3' [SEQ. ID. NO. 8]

[0191] Los productos de JAK2 PCR se clonaron en el vector de destino pDest20 (Gibco). El plásmido JAK2 se transformó luego en células DH10Bac competentes (Gibco), y el baculovirus recombinante se preparó mediante transfección de células de insecto Sf9.

JAK3

[0192] El dominio de quinasa de JAK3 humana se amplificó a partir U937mRNA utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con los cebadores siguientes:

XHOI-J3 5'-CCG CTC GAG TAT GCC TGC CAA GAC CCC ACG-3' [SEQ. ID. NO. 9]
J3-KPNI 5'-CGG GGT ACC CTA TGA AAA GGA CAG GGA GTG-3' [SEQ. ID. NO. 10]

[0193] Los productos de JAK3 PCR se clonaron en el vector de expresión de destino pDest20 (Gibco). El plásmido JAK3 se transformó luego en células DH10Bac competentes (Gibco), y el baculovirus recombinante se preparó mediante transfección de células de insecto Sf9.

HCK:

[0194] El dominio de quinasa de la célula de la proteína tirosina quinasa hematopoyético humano (HCK) entre L212 y P505 (número de adhesión M16592) se amplificó a partir U937 ARNm utilizando la reacción en cadena de la polimerasa.

[0195] El producto de PCR se clonó en el vector destino pDest20 (Gibco). El plásmido se transformó luego en células DH10Bac competentes (Gibco) para producir un bacmid HCK. El baculovirus recombinante se preparó mediante transfección de células de insecto Sf9 con ADN de bacmid.

CSF-1R (FMS)

[0196] El dominio de quinasa de CSF-1-R humano de codon 1553 a Q961 se clonó en el vector de expresión pDest20 (Invitrogen). El plásmido CSF1-R se transformó luego en células DH10Bac competentes (Gibco), y el baculovirus recombinante producido se preparó para la transfección en células de insecto Sf9.

Producción a gran escala de dominios de quinasa

[0197] Las preparaciones de baculovirus de cada una de las construcciones se infectaron en uno o cinco litros de células Sf9 (Invitrogen) cultivadas en medio SF-900 (Invitrogen) a una densidad celular de aproximadamente $1-2 \times 10^6$ células/ml. Las células se infectaron con virus a una MOI de 0,8-3,0. Las células se recogieron y se lisaron. Los dominios de quinasa de tirosina se purificaron mediante cromatografía de afinidad en una columna de glutatión-agarosa (Scientific Pty. Ltd. n° de catálogo: GSH-200).

[0198] La enzima quinasa de tirosina FLT-3 se adquirió de Upstate Cell Signaling Solutions, CA, EE.UU. (Número de catálogo de flt-3: 14-500).

Protocolos de ensayo

[0199] Los ensayos de quinasa se realizaron en Optiplates de 384 pocillos (Packard) utilizando un kit de detección de la proteína quinasa de tirosina PY100 de Alphascreen. Los compuestos se incubaron previamente con un dominio PTK purificado por afinidad en presencia de un tampón de ensayo de fosfotirosina (HEPES 10 mM, pH 7,5). $MgCl_2$ 100 mM, NaCl 25 mM, vanadato de sodio 200 mM y Tween 20 al 0,1% durante 20 minutos. Los compuestos se incubaron entonces con sustrato en presencia de ATP. El sustrato utilizado fue sustrato 1 con la secuencia biotina-EGPWLEEEEEAYGWMDNF-NH₂ [SEQ. ID. NO. 13] (concentración final 111 μ M). Para HCK se usaron 80 μ m de ATP y se incubaron durante 60 minutos. Perlasceptoras de fosfotirosina Alphascreen seguidas de estreptavidina, se añadieron perlas de donante a una concentración de 1/100 en tampón de parada a cada pocillo bajo luz tenue y se incubaron durante 2-3 horas. Las placas Alphascreen se leyeron en un instrumento Packard Fusion Alpha.

Resultados

[0200] Los resultados del ensayo de la enzima para los compuestos seleccionados se dan a continuación en la Tabla 2, en donde +++ es <100 nM ++, es <500nM y + es <1 μ m

Ejemplo 32 - Cribado celular

Dilución compuesta

[0201] Para fines de selección, se diluyeron los compuestos en placas de 96 pocillos a una concentración de 20 μ m. Las placas se calentaron a 37°C durante 30 minutos antes de realizar el ensayo.

Establecimiento de la línea celular TEL:JAK2.

[0202] La región de codificación que abarcaba los nucleótidos 1-487 de TEL se amplificó por PCR utilizando los oligonucleótidos 5TEL (5' -GGA GGA TCC TGA TCT CTC TCG CTG TGA GAC-3') [SEQ ID NO 14] y 3TEL (5' -AGGC GTC GTC TTC TTC TTC ATG GTT CTG-3') [SEQ ID NO 15] y mRNA U937 como plantilla. Se incorporó un sitio de restricción BamHI en el cebador 5TEL, y se incorporó un sitio de restricción Sal I en el cebador 3TEL. Las regiones que abarcan el dominio de quinasa de JAK2 (nucleótidos 2994-3914; JAK2F 5'-ACGC GTC GAC GGT GCC TTT GAA GAC CGG GAT-3' [SEC ID NO 16]; JAK2R5'-ATA GTT TAG CGG CCG CTC AGA ATG AAG GTC ATT T-3') [SEQ ID NO 17] y JAK3 (nucleótidos 2520-3469; JAK3F 5'-GAA GTC GAC TAT GCC TGC CAA GAC CCC ACG ATC TT-3') [SEC ID NO 18] se generaron por PCR utilizando ADN polimerasa Taq (Gibco/BRL) y ARNm U937

como plantilla. Se incorporó un sitio de restricción Sal I en el cebador directo de JAK2 y JAK3, se incorporó un sitio Not I en el cebador inverso JAK2 y se añadió un sitio Xba I al cebador inverso de JAK3.

[0203] Una fusión de TEL/Jak2 se generó por digestión del producto de TELPCR con enzimas de restricción BamH I/Sal I, digestión del producto de JAK2 PCR con enzimas de restricción Sal I/Not I, seguido de la ligadura y la subclonación del producto de ligación en la expresión de mamíferos Vector pTRE 2 (Clontech), que se preparó mediante digestión con enzimas de restricción BamH I-Not I, para dar el plásmido de fusión TEL/Jak2 pTELJAK2.

[0204] La fusión TEL/Jak3 se preparó mediante la ligadura del producto de la PCR del dominio de quinas escindido JAK3 Sal I/Not I con el producto TEL digerido con restricción BamH/Sal I, seguido de la ligadura del producto de ligación en el BamH I/Not Digesté pTRE2, para dar el plásmido de fusión TEL/Jak3 pTELJAK3.

[0205] El factor de crecimiento de línea celular mielomonocítica dependiente BaF3 que lleva el plásmido pTet-off (Clontech) se transfectó con pTELJAK2 o pTELJAK3, y se seleccionaron las células transfectadas para el crecimiento celular independiente del factor de crecimiento. Las células de tipo salvaje BaF3 se cultivaron en DMEM que contenía 10% de FCS, 10% de medio acondicionado WEHI 3B. Las células BaF3 TELJAK (BaFT_J2 o BaFT_J2) se cultivaron en FBS aprobado con sistema Tet DMEM al 10% (sin medio condicionado con WEHI 3B).

Ensayos celulares se realizaron de la siguiente manera:

[0206] Se prepararon suspensiones celulares por la recolección de células de cultivo (las células utilizadas en este ensayo fueron a finales de crecimiento en fase logarítmica con alta viabilidad.) Las células se diluyeron en el medio de crecimiento apropiado, como se describe anteriormente, a 1,1x concentración final (a partir de 50.000 células/mL a 200,000 células/mL, dependiendo de la línea celular).

[0207] Los compuestos a ensayar se añadieron (10 µL, concentración final 10X) a una placa de 96 pocillos de fondo plano. La suspensión celular (90 µL por pocillo) después se añadió, y la placa se incubó durante 40 horas a 37°C, 5% de CO₂. Se añadió Alamar Blue 10 µL por pocillo y las placas se devolvieron a la incubadora durante 4-6 horas más. Las placas se leyeron a 544 nm.

Resultados

[0208] Los resultados del ensayo celular se dan en la tabla 2, donde +++ es <1 µm, ++ es <5 µm y + es <20 µm

Tabla 2

N° de comp.	JAK1 CI50_nM	JAK2 CI50_nM	JAK3 CI50_nM	FMS, FLT3, or HCK CI50_nM	BaIT_J2 CI50_nM	BAF3wt CI50_nM	BaIT_J3 CI50_nM	CTL2 CI50_nM
2	>1000	>1000	+++		++	++	+++	++
3	>1000	>1000	+++					++
7		>1000	+++		+	+	++	++
8		>1000	+++		++	+	++	+
13		>1000	+++		+	>20000	>20000	>20000
16		>1000	+++		++	+	+++	++
23	>1000	>1000	+++		+	+	+++	+++
24	>1000	++			+	+	+	+
25	>1000	>1000	+++		>20000	>20000	+++	+++
27	+	++	+		>20000	+	+	++
31		>1000	+++		+	+	+++	+++
38				++ (FMS) ++ (HCK)				
42	>1000	>1000	+++		+	+	++	++
52		>1000		++ (FLT3)	++		++	
62	>1000	++	++	+++ (FLT3)	+	+	+	+
67	+	++	++	+++ (FLT3)	+	+	+	+
68	+	+++	++	++ (FLT3)	+	>20000	+	>20000
74		>1000	+++		>20000	>20000	+++	++
75	++	+	++		+	+	+	+
77	>1000	>1000	+++	++ (FMS)	++	++	+++	+++
82	>1000	>1000	+++	++ (FMS)	++	+	++	+
86		>1000	++		+	++	++	++
87		>1000	+++		++	++	+++	+++
88		>1000	++		++	++	++	+
90		>1000	++		++	+		++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

91			>1000	++		+	>20000	++	++	+
97			>1000	++		+	+	++	++	
99			>1000	++		>20000		++		
101			>1000	>1000	+++ (FMS)	+	++	++	+	
104			>1000	++		>20000	>20000	+	++	
105			>1000	++		+	>20000	++	+	
109	>1000		+	+		+	+	+	>20000	
110	>1000		>1000	++		+	+	++	++	
111	>1000		>1000	++		+	+	++	++	
112	>1000		>1000	++		+	>20000	+	+	
117			>1000	+		+	++	>20000	+	
118			>1000	++		+	>20000	+	>20000	
120			>1000	++		+	>20000	++	++	
123	>1000		>1000	++		+	++	+	+	
124			>1000	++	++ (FMS)	>20000	>20000	++	++	
125			>1000	++		+	>20000	+	+	
126			++	++		+	>20000	+	+	
127			+	+		+	>20000	+	+	
131			>1000	++		+	++	+	+	
135			>1000	+		+		>20000		
136			>1000	+		>20000	>20000	>20000	>20000	
148			>1000	+		+	+	+	+	
149			>1000	+		+	++	++	+	
154			>1000	+		+	++	++	+	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

155				+	+	+
156				+	+	+
161				+	+	+
162				+	+	+
163				+	+	+
164				+	+	+
165				+	+	+
166				+	+	+
168				+	+	+
169				+	+	+
170				+	+	+
171				+	+	+
173				+	+	+
176				+	+	+
188				+	+	+
189				+	+	+
190				+	+	+
191				+	+	+
193				+	+	+
194				+	+	+
195				+	+	+
197				+	+	+
199				+	+	+
201				+	+	+

[illegible]

[illegible]

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

276				+			++				++
277				+			++				++
278				+			++				
279				+			++				+
280				+			++				++
281				+			++				++
282				+			++				++
283				+			++				++
284				+			++				++
285				+			++				++
286				+			++				++
287				+			++				+
288				+			++				++
289				+			++				++
290				+			++				++
291				+			++				++
292				+			++				+
293				+			++				++
294				+			++				++
295				+			++				+
296				+			++				++
297				+			++				++
298				+			++				++
299				+			++				++

65	301		>1000	+++		+	+	++	5
	306	>1000	>1000	+++		>20000	>20000	+++	
	307		>1000	+++		>20000	>20000	+	>20000
	309		>1000	+		+	+	++	+
	313		>1000	+++		>20000	>20000	+++	+
	315		>1000	+++		>20000	>20000	+++	+
	318		>1000	+++		>20000	+	>20000	+
	328		>1000	+++		+++	++	++	+
	331		>1000	+					
	332		>1000	+++		+	+	+++	+
	340	>1000	>1000	+++		+	+	+++	+
	342		>1000	+++		>20000	>20000	++	+
	343		>1000	+++		+	+	++	+
	346	>1000	>1000	+++		+++	+++	+++	+
	347		>1000	+++		>20000	>20000	+++	+
	348		>1000	+++		++		++	
	350		>1000	+++		+	>20000	+	+
	352		>1000	+++		+	>20000	+	+
	353		>1000	+++		+	>20000	++	+
	354		>1000	+++		+	+	+	+
	355		>1000	+++		+	+	++	+
	356		>1000	+++		+	+	++	+
	357		>1000	+++		++		++	
	361		>1000	+++		++	>20000	++	>20000

[illegible]

Cribado adicional de enzimas

[0209] Otros ensayos enzimáticos se realizaron a Upstate Biotechnology (Dundee, Reino Unido) en el sistema de ensayo QuinasaProfiler™.

[0210] El protocolo general es el siguiente. Todas las quinasas se diluyen previamente a una concentración de trabajo 10x antes de la adición en el ensayo. La composición del tampón de dilución para las quinasas es MOPS 20 mM pH 7,0, EDTA 1 mM, β-mercaptoetanol al 0,1%, Brij-35 al 0,01%, glicerol al 5%, BSA a 1 mg/ml. Todos los sustratos se disuelven y se diluyen a las existencias de trabajo en agua desionizada.

[0211] Los resultados se resumen en la Tabla 3 expresados como % de inhibición.

TABLA 3: Porcentaje de inhibición a 500 nM

Nº de compuesto	Blk(m)	Bmx(h)	BTK(h)	Flt1(h)	Flt4(h)	KDR(h)
23	97	100	84	84	84	
25	71	97	83			
42	59	100	100			100
51	29	100	100			100
59	100	100	100			100
71	49	36	27			90
74	100	100	100			100
77	100	100	100			100
87	100	100	100			100
97	100	100	100			100
99	100	100	100			100
104	30	100	73			
105	100	100	100			100
110	100	100	100			100
111	100	100	100			100
112	100	100	100			100
115	100	100	100			100
118	100	100	100			100
120	100	100	100			100
123	100	100	100			100
124	100	100	100	100	100	100
125	100	100	100			100
126	43	78		93	99	95
131	100	100	100			100
352	100	100	100			100
353	100	100	100			100
356	100	100	100			100
350	100	100	100			100
351	100	100	100			100
354	100	100	100			100
201	100	100	100			100
161	100	100	100			100
357	48	48		76	99	95
233	85	89		99	99	98
162	50	55		82	98	95
163	95	85		83	99	92
237	96	92		98	99	97
165	0	40		43	99	86
164	62	87		44	97	83
364	81	73		97	99	96
135	9	58		96	99	95

5		Nº de compuesto	Blk(m)	Bmx(h)	BTK(h)	Flt1(h)	Flt4(h)	KDR(h)
		238	99	90		97	99	95
		307	0	29		19	93	72
		168	98	92		66	99	96
10		170	96	97		74	99	97
		241	98	92	88	100	100	97
		280	99	98	97	100	100	97
		285	97	98	91	95	98	94
15		173	93	94	93	95	98	96
		239	99	99	97	100	100	96
		243	99	96	97	100	100	97
		286	88	95	74	98	100	94
20		288	99	100	98	100	100	94
		340	99	92	97	100	95	94
		374	96	91	96	100	100	96
		291	99	99	95	100	100	96
25		246	97	98	97	100	100	93
		267	96	89	94	100	100	94
		290	97	97	94	100	100	95
		248	92	91	80	95	100	95
30		293	30	79	55	79	100	95
		294	37	92	77	94	100	93
		292	10	59	3	67	100	96
		231	82	99	91	95	100	99
35		155	40	86	81	74	99	98

Ejemplo 33

[0212] El efecto de los compuestos sobre la iniciación del tumor, la progresión y la metástasis se puede evaluar en modelos relevantes de eficacia animal *in vivo*. Los modelos podrían ser modelos de xenoinjertos de tumores humanos en ratones inmunodeficientes, de líneas celulares de tumores humanos o, preferiblemente, de tumores humanos primarios o metastásicos. Otros modelos pueden ser xenoinjertos de tumores humanos cultivados en sitios ortotópicos, modelos de enfermedad diseminada y modelos de tumores transgénicos o marcados. Los modelos también podrían incluir la resección quirúrgica del tumor primario y la evaluación de la enfermedad metastásica.

[0213] Los modelos podrían seleccionarse para asegurar que se exprese el fármaco molecular dirigido. Los ejemplos de tumores que muestran una desregulación de la vía JAK/STAT incluyen carcinoma de próstata, cáncer de mama, carcinoma de colon, incluyendo leucemia, linfoma, mieloma, tumores de ovario, melanoma, carcinoma de pulmón, glioma, tumores de células renales. La eficacia puede medirse en estos modelos mediante diversos resultados según el tipo de tumor (sólido, leucemia o metastásico) y podría incluir la medida de la aparición del tumor, la tasa de crecimiento del tumor, la carga tumoral, el retraso del crecimiento del tumor, la muerte de células tumorales, la incidencia de metástasis, la obtención de imágenes de tumor y invasividad/metástasis por diversos enfoques que incluyen células marcadas o reactivos, supervivencia, angiogénesis, histopatología. Los modelos de eficacia animal *in vivo* también podrían usarse para determinar la aditividad o sinergia del efecto de los compuestos en combinación con otros fármacos.

[0214] La **artritis reumatoide** (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y destructiva de la articulación poliarticular caracterizada por la proliferación sinovial pasiva y la infiltración subintimal de células inflamatorias. Aunque la etiología aún no se ha dilucidado, en general se reconoce que la AR es una enfermedad autoinmune y la artritis es una consecuencia de la pérdida de tolerancia frente a un autoantígeno específico del cartílago. En este contexto, se han establecido modelos animales que evolucionan alrededor de la inducción de la AR por un autoantígeno como 1, artritis inducida por colágeno tipo II (CIA) y 2, una combinación de un antígeno de las bacterias Gram-ve (LPS) con un panel de 4 anticuerpos monoclonales (mAb). Un tercer modelo de artritis es la artritis inducida por adyuvantes (AIA) que se realiza principalmente en ratas. El mecanismo subyacente de AIA sigue siendo controvertido. Sin embargo, se demostró que una proteína de choque térmico miobacteriana de 65 kD comparte una secuencia no aptéptica en la molécula de la proteína central del proteoglicano, y sugiere que el AIA

también es una enfermedad inducible por un antígeno autólogo.

[0215] En AIA, a ratas Lewis de ocho semanas de edad se les dio adyuvante completo de Freund (CFA) preparado al suspender una emulsión de *Mycobacterium butyricum* muertas por calor en parafina líquida a 12 mg/ml. La artritis inducida por CFA se puede estimular mediante la inyección de 50 µl de emulsión de CFA por vía intradérmica en la almohadilla de la pata o en la base de la cola. Desde el día 7 (inicio de la artritis), las ratas se examinan diariamente para determinar la puntuación artrítica clínica en una escala de 0-4: 0, normal; 1, hinchazón mínima; 2, hinchazón media; 3, hinchazón severa; y 4, severos y sin carga. Para cada extremidad, se puntúan la mitad media de la pata, la muñeca, las articulaciones de los dedos, la parte media del pie, el tobillo y las articulaciones de los dígitos, lo que da una puntuación clínica máxima de 48 por rata. Los animales se sacrifican el día 17 y las patas traseras se amputan y se fijan en formalina al 7,4%. Después de la descalcificación y la inserción en parafina, las extremidades se seccionan en un plano medio sagital, se tiñen con eosina y hematoxilina y se examinan microscópicamente para determinar la formación de pannus (cartilago y erosión ósea y destrucción), vascularidad (formación de vasos sanguíneos por tinción de CD31) e infiltración de células mononucleares (T, B y macrófagos).

[0216] En CIA, ratones DBA/1 que dan H-2 q MHC haplotipo se utilizan ya que son más susceptibles a CIA. En general, el colágeno heterólogo se utiliza porque es más inmunogénico/artrogénico que el colágeno homólogo de tipo II. Los ratones se ceban con una emulsión que consiste en colágeno de tipo II bovino y adyuvante completo de Freund en una proporción 1:1 (concentración final = 2 mg/ml). La emulsión (0,1 mL) se inyecta en la cola de cada ratón a aproximadamente 1-2 cm de la base. Debe verse un bolo blanquecino debajo de la dermis. Un refuerzo de colágeno de tipo II (200 µg por ratón) se administra por vía intraperitoneal en PBS el día 21. Los ratones altamente susceptibles a CIA (DBA/1) generalmente desarrollan artritis 4-5 semanas después del cebado inicial. La artritis completamente desarrollada, incluidas las patas rojas e hinchadas, se puede observar 3-5 días después de la aparición y la artritis inflamatoria activa persiste más de 3-4 semanas. Aunque la inflamación eventualmente disminuirá, el daño en las articulaciones visto como anquilosis es permanente. La evaluación de los síntomas de la CIA es esencialmente similar al modelo de AIA en el que a los signos clínicos se les asigna una puntuación clínica (0-4) según la gravedad de la enfermedad. Las mediciones histológicas también se pueden realizar en articulaciones fijadas con formalina para evaluar la erosión, los infiltrados celulares y la hiperplasia.

[0217] En artritis inducida por LPS-mAB combinada, una artritis severa y coherente puede ser inducida en ratones mediante una combinación de mezcla LPS y mAB que reconocen epítopos individuales agrupados dentro de un fragmento de péptido de 83 aminoácidos situado dentro de la región CB11 de colágeno tipo II. Este modelo se desarrolló sobre la base de la hipótesis de que la(s) toxina(s) bacteriana(s) absorbida(s) a través del tracto GI juega un papel sinérgico y patológico con los niveles subartríticos de autoanticuerpos contra el colágeno tipo II en la activación de la AR. Las ventajas de este modelo son: 1, la artritis sincronizada (100%) se induce rápidamente dentro de los 7 días 2, se puede usar una variedad de cepas de ratón cuando la administración del cóctel mAB de colágeno anti-tipo II evita el requisito para la generación de autoanticuerpos del huésped al colágeno tipo II, por lo tanto, se puede inducir artritis en ratones que no poseen haplotipos MHC susceptibles a la CIA y 3, facilidad de administración de mAB y LPS por las rutas iv e ip.

[0218] Las enfermedades inflamatorias del intestino (EII) que incluyen la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) representan un grupo de trastornos crónicos caracterizados por la inflamación del tracto gastrointestinal. El CD puede afectar cualquier parte de la vía digestiva, mientras que la UC afecta solo el colon y el recto. La UC causa inflamación y úlceras, generalmente en el colon sigmoide y el recto. Los infiltrados celulares son complejos y las citoquinas proinflamatorias son evidentes en CD y UC.

[0219] Un modelo experimental de UC se establece en ratones Balb/C mediante la administración de sodio de sulfato de dextrano (3% DSS) aislado a partir de *Leuconostoc* spp. en el agua potable. El experimento tiene un curso de tiempo relativamente corto (8 días) y los parámetros para la evaluación de la colitis incluyen pérdida de peso corporal, consistencia de las heces, sangrado rectal, acortamiento de la longitud del colon, daño de la cripta y análisis de citocinas de los anillos del colon.

[0220] En CD, los ratones Balb/C se sensibilizaron en el día 0 con 2 x 50 µl de 5 mg/ml de dinitrofluobenceno (DNFB) epicutáneamente a abdomen y los pies en dos días consecutivos. El DNFB se suele solubilizar en acetona: aceite de oliva (4:1). En el día 5, los ratones son desafiados intracolónicamente con 50 µl de ácido sulfónico de dinitrobenzoceno (DNS) a 6 mg/ml en 10% de etanol. Los ratones se sacrifican el día 8. Los parámetros que deben medirse incluyen la supresión del número total de células sanguíneas y los tipos de células, la proteasa 1 de mastocitos de la mucosa (MMCP-1) en suero, el nivel de TNFα en el homogeneizado de colon, la consistencia de las heces, la permeabilidad vascular y número de parches colónicos. El número de neutrófilos y mastocitos que son indicativos de daño colónico y afluencia celular también se evaluará mediante exámenes histológicos y microscópicos.

[0221] El asma está restringido a especies humanas, pero los modelos animales se usan a menudo para investigar aspectos particulares de esta enfermedad humana. Se ha demostrado que las biopsias bronquiales y el líquido de lavado broncoalveolar (BAL) recuperado de pacientes con asma contienen un mayor número de células T activadas, células B, eosinófilos y mastocitos. Muchos pacientes con asma están sensibilizados y tienen anticuerpos

específicos de inmunoglobulina E (IgE) contra uno o más alérgenos inhalantes. La atopia es, considerada una de las principales causas de asma. En individuos atópicos, la inhalación de alérgenos induce preferentemente una respuesta de células T-auxiliar 2 (TH2). En la mayoría de los modelos actuales, los ratones se sensibilizan mediante inyección intraperitoneal (ip) de ovoalbúmina (OVA), a menudo junto con un adyuvante sesgado TH₂, como el alumbre. En el modelo de ratón clásico para el asma, los ratones C57/BL6 se sensibilizan activamente en el día 0 mediante una inyección ip de 10 µg de OVA absorbida en 1 mg de alumbre. Desde el día 14-21, los ratones se exponen diariamente a OVA en aerosol durante un período de 30 minutos. En el día 22, la inflamación de las vías respiratorias es aparente. El líquido BAL recuperado de estos animales demuestra un aumento en el espacio peribronquio que consiste en infiltrados celulares mixtos de células mononucleares y eosinófilos. Los anticuerpos IgE específicos de OVA se pueden demostrar en el suero de animales sensibilizados. La población de células mononucleares consiste principalmente en células de fenotipo TH₂ que secretan las citoquinas IL-4 e IL-5. IL-4 promueve el cambio de isotipo de las células B hacia la síntesis de IgE e IL-5 influye en la producción, maduración y activación de los eosinófilos.

Los compuestos también se pueden probar en un modelo murino de enfermedad mieloproliferativa positiva para JAK2 V617F (MPD)

Establecimiento de MPD positivo por JAK2^{V617F}

[0222] La médula ósea de ratones macho Balb/C tratados con 5-fluorouracilo podrían estar infectados con un JAK2-V617F - retrovirus GFP y retroorbitalmente inyectados en hembras receptoras letalmente irradiadas. A partir del día 21, los ratones pudieran controlarse mediante inspección diaria y recuentos sanguíneos dos veces por semana + FACS para células positivas para GFP. Se esperaría que un aumento en el hematocrito podría ocurrir alrededor del día 28 y un aumento en el recuento de glóbulos blancos alrededor del día 40.

Tratamiento con compuestos

[0223] *Grupo de intervención temprana:* El tratamiento comenzaría el día 21 con el compuesto o vehículo dado por sonda oral (12 ratones en cada grupo). Los ratones podrían controlarse mediante inspección diaria y recuentos sanguíneos dos veces por semana + FACS para células positivas para GFP. Los animales se sacrificarían el día 60 8-12 h después de la última dosis de fármaco. Los ratones moribundos o los ratones con un recuento de leucocitos de más de 200.000/nl o una pérdida de peso >20% podrían sacrificarse antes.

[0224] *Grupo de intervención tardía:* Grupos de 3 ratones podrían ser sacrificados en el día 29, 36, 43, 50 y 57 y la médula ósea y el bazo podían analizarse para la fibrosis de reticulina. El tratamiento podría comenzar con compuesto o portador administrado por sonda oral tan pronto como la fibrosis se documente en 3/3 ratones. Los ratones podrían controlarse mediante inspección diaria y recuentos sanguíneos dos veces por semana + FACS para células positivas para GFP. Los animales podrían sacrificarse después de 30 días de terapia 8-12 h después de la última dosis de fármaco. Los ratones moribundos o los ratones con un recuento de leucocitos de más de 200.000/nl o una pérdida de peso >20% podrían sacrificarse antes. Los animales pueden ser sometidos a necropsia.

Análisis de tejidos y supervivencia.

[0225] Se pudieron determinar los pesos del hígado y el bazo. Las secciones de tejido de la médula ósea, el hígado y el bazo se pudieron analizar mediante tinción con HE. La médula ósea y los bazos también se pueden teñir con plata para evaluar la fibrosis de la reticulina. Las células de bazo y médula ósea podrían analizarse mediante FACS para GFP, marcadores de linaje, fosforilación de JAK2 y STAT5. La sangre se puede extraer mediante punción cardíaca y el plasma se puede separar y congelar para medir la concentración del fármaco. La supervivencia entre grupos podría compararse con el método de Kaplan-Meier.

Evaluación de la actividad de los inhibidores de JAK2 en ensayos de formación de colonias de células hematopoyéticas humanas

[0226] Células mononucleares de sangre periféricas de pacientes con MPD (predominantemente mielofibrosis) con y sin mutación JAK2^{V617F} (N = 10 para cada uno) y 5 controles normales (proveedor comercial) podrían ser aislados por centrifugación en gradiente de densidad (Ficoll). Las células CD34 + pueden seleccionarse utilizando kits comerciales para enriquecer las células progenitoras. Las células CD34 + se pueden sembrar por triplicado en metilcelulosa suplementada con suero bovino fetal y citoquinas (+/- EPO). Después de la incubación de las placas durante 2 semanas, se pudo evaluar la formación de colonias eritroides y mieloides con un microscopio invertido.

Hipertensión arterial pulmonar

[0227] Los compuestos de fórmula I pueden ser probados en el modelo de perro de la hipertensión pulmonar como se describe en Gust, R y Schuster, DP pulmonar experimental Research, 27: 1-12, 2001. Pueden también ser ensayados en un modelo de conejo de hipertensión pulmonar inducida por monocromalina. Los compuestos de fórmula I también pueden ensayarse en humanos con hipertensión arterial pulmonar. El efecto de los compuestos de

fórmula I puede ensayarse en humanos con hipertensión arterial pulmonar mediante la medición de sus efectos agudos sobre la hemodinámica cardiopulmonar. El efecto de los compuestos sobre la presión del ventrículo derecho, la presión de la arteria pulmonar, la resistencia vascular pulmonar y el gasto cardíaco puede determinarse. El efecto de los compuestos en el tiempo de caminata de seis minutos y el consumo máximo de oxígeno puede determinarse en humanos con HAP. El efecto de los compuestos en la calidad de vida (medido por un cuestionario), la hospitalización y la supervivencia se puede determinar en humanos con HAP. En los humanos, la HAP puede deberse a anomalías genéticas (es decir, HAP primaria o familiar) o causas secundarias como esclerodermia, enfermedad cardíaca congénita no corregida, trastorno vascular mixto del colágeno, hepatitis C u otra enfermedad hepática, infección por VIH o teleangiectasia hemorrágica hereditaria. El efecto de los compuestos también puede ensayarse en células endoteliales humanas, fibroblastos y/o líneas celulares de músculo liso: por ejemplo, determinación de CI50 para la fosforilación de STAT3 en líneas celulares de músculo liso de arteria pulmonar humana. Se pueden examinar líneas celulares de otras especies, es decir, la rata. Se puede examinar el efecto de los compuestos en los anillos vasculares preconstruidos de los vasos sanguíneos humanos o de los vasos sanguíneos de otras especies, es decir, la rata. Por ejemplo, se pueden estudiar los anillos arteriales pulmonares de rata preconstruidos con fenilefrina, endotelina, serotonina, vasopresina, angiotensina II o KCL para determinar la dosis de respuesta a los compuestos para la vasorelajación. Se pueden examinar otros vasoconstrictores.

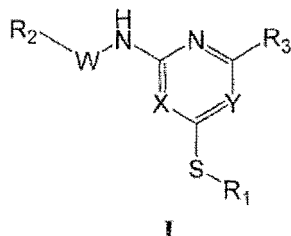
[0228] El efecto de los compuestos sobre la hipoxia inducida por la vasoconstricción pulmonar puede ser examinado. Un modelo de hipertensión pulmonar inducida por hipoxia podría incluir el estudio de ratas, como la rata Fawn-Hooded expuesta a bajo nivel de oxígeno (es decir, 5 por ciento de oxígeno). Otro modelo de hipertensión pulmonar inducida por hipoxia podría incluir el fetal bovino mantenido en una cámara de gran altitud.

[0229] El efecto de los compuestos puede ser examinado en modelos transgénicos de la hipertensión pulmonar: es decir, el ratón knockout BMPR2 tratado con IL6, el ratón knock out de caveolina-1, o el ratón knockout de péptido vasoactivo intestinal.

[0230] El efecto de los compuestos sobre los cambios histopatológicos que se producen en ambos modelos animales y humanos de HAP se puede medir. Por ejemplo, los compuestos pueden disminuir la extensión de las lesiones plexiformes en las arteriolas pulmonares de los pulmones enfermos. La lesión plexiforme consiste en células endoteliales, células de músculo liso y fibroblastos que proliferan y obstruyen en un grado variable, el lumen arteriolar pulmonar. Todas las publicaciones mencionadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia. Cualquier discusión de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en la presente especificación es únicamente con el propósito de proporcionar un contexto para la presente invención. No debe tomarse como una admisión de que alguno o todos estos asuntos forman parte de la base de la técnica anterior o eran de conocimiento general común en el campo relevante para la presente invención tal como existía en Australia o en cualquier otro lugar antes de la fecha de prioridad de cada reclamación de esta solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general I:



o sales, y/o profármacos de los mismos, en donde:

X e Y se seleccionan independientemente de N y CR₃;

cada R₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, hidroxilo, halógeno, amino sustituido o no sustituido, ciano, nitro, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, arilo y heterociclilo sustituido o no sustituido de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de N;

R₁ es arilo; heterociclilo; C₁₋₆alquilo; o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de NR₅R₆, NR₅COR₇, CN, C₁₋₆alquilo, OH, CO₂R₇, CONR₅R₇, CONR₅R₆, NR₅CO₂R₇, C₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, SR₇, CHO y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₉ se selecciona independientemente de halógeno, C₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, OH, (O), OCN, OC₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, CN, CF₃, CF₂CN, SCN, SO₂NR₅R₆, SR₇, CHO, CO₂R₇, COR₇, CONR₅R₆, CONR₅R₇, NR₅COR₇, NO₂, NR₅R₆, NR₅CN, CH(CN)NR₅R₆, NR₅SO₂R₇, COCF₃, COCH₂F, NR₅COCOR₇, NR₅COOR₇, NR₅CONR₆R₇, heterociclilo y COheterociclilo, en donde cada heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de NH₂, CN, OH, CO₂R₇, CH₂CN y heterociclilo que contiene N de 5 miembros;

R es C₁₋₆alquilenilo R₉, OC₁₋₆alquilenilo R₉ (excepto cuando R₉ es NR₅R₆ o OC₁₋₆alquilo, entonces R es OC₂₋₆alquileniloR₉); o R₉ y R, junto con los grupos a los que están unidos, forman un heterociclilo que contiene N de 5 o 6 miembros, sustituido o no sustituido;

R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloCN, C₃₋₈cicloalquilo, arilo, heterociclilo, C₁₋₆alquilenilo, cicloalquilo, C₁₋₆alquilenilo sustituido o no sustituido, SO₂C₁₋₆alquilo y C₁₋₆alquilenilo heterociclilo; o

R₅ y R₆ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4-8 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de NR_g, O, S(O)_m en donde m es 0, 1 o 2 y en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilo o NR₅R₆;

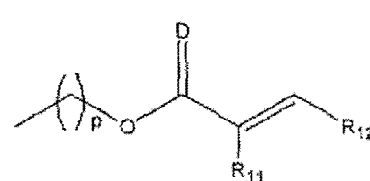
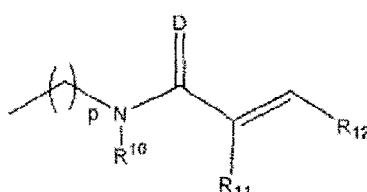
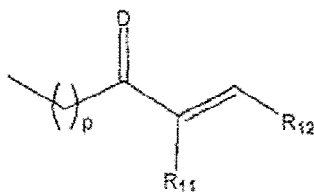
R₈ se selecciona de H, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquileniloOH, C₂₋₆alquileniloNR₅R₆, C₃₋₈cicloalquilo, arilo, heterociclilo, C₁₋₆alquilencicloalquilo, C₁₋₆-arilo, C₁₋₆alquileno heterociclilo y C₁₋₆alquileniloCN;

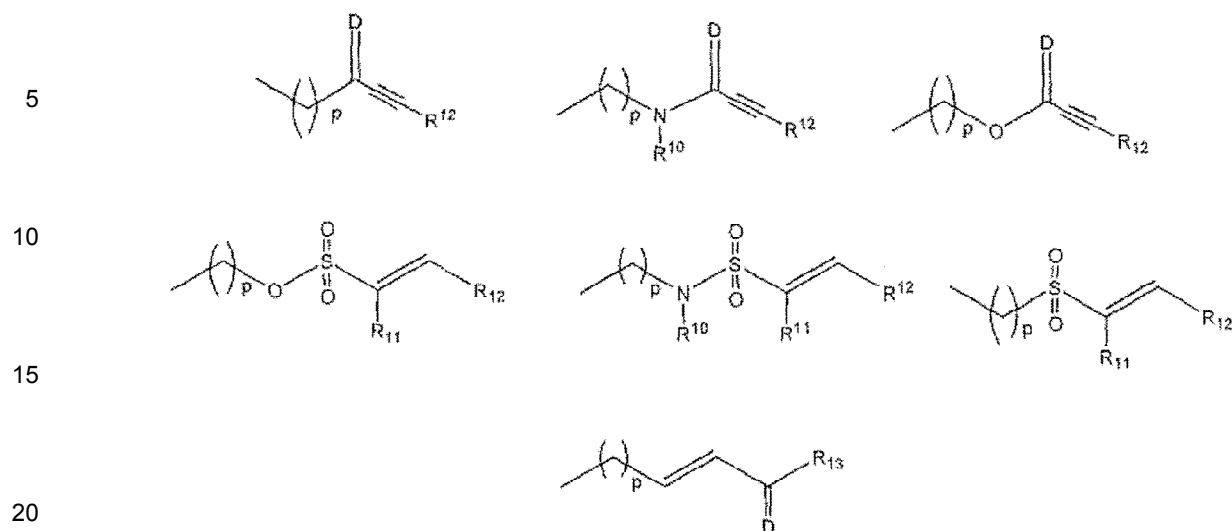
R₇ se selecciona de H, C₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, OC₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, alquilo SC₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido, CNOH, C₁₋₆alquileniloCN, C₃₋₈cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, C₁₋₆alquilencicloalquilo, C₁₋₆-arilo, C₁₋₆alquileno heterociclilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, NR₅R₆, C₁₋₆alquilenilo NR₅R₆ y C₁₋₆alquilenilo OR₅;

W está ausente, CO, SO₂ o C₁₋₆alquilenilo;

R₂ es arilo; imidazolilo; metileno dioxi fenilo; o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene N; OC₁₋₆alquilo sustituido o no sustituido; NR₅COR₇ en la que R₅ es H y R₇ es C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo o CN; NH₂; aureola; CO₂R₇; SO₂NR₅R₆; NO₂; NHSO₂Me; CHOHCF₃ CH₃; CH₂NHSO₂Me; OH y SH;

siempre que al menos uno de R₁ y R₂ esté sustituido con un sustituyente seleccionado de:





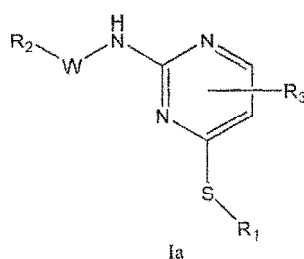
en donde

- 25 D es O o N;
 R₁₀ se selecciona de H y C₁₋₄alquilo sustituido o no sustituido;
 R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente de H, C₁₋₄alquilo sustituido o no sustituido, C₁₋₄alquiloNR₁₄R₁₅, C₁₋₄alquiloOR₈, arilo sustituido o no sustituido o pueden unirse para formar un anillo sustituido o no sustituido de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, SO₂ y NR₁₀;
 30 R₁₃ se selecciona entre OH, OC₁₋₄alquilo, NR₁₄R₁₅;
 p es 0 a 4; y
 R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de H, C₁₋₄alquilo sustituido o no sustituido o pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros sustituido que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, SO₂ y NR₁₀; y
 35 en el que los sustituyentes se seleccionan de C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, C₁₋₆alquilarilo, arilo, heterociclilo, halo, haloarilo, haloheterociclilo, hidroxi, C₁₋₄alcoxi, arilo, carboxi, amino, C₁₋₆alquilacilo, arilacilo, heterocicilacilo, acilamino, aciloxi, C₁₋₆alquilsulfenilo, arilsulfonilo y ciano;
 los heterocicilos se seleccionan de entre 5 a 7 heterocicilos saturados o insaturados miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S y SO₂; y
 40 el profármaco se selecciona de:

- compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más residuos de aminoácidos, se une covalentemente a través de un enlace peptídico a un grupo amino libre del compuesto de fórmula I;
- 45 - compuestos en los que un carbonato, carbarmato, amida o éster alquílico se une covalentemente a un grupo amino o hidroxilo libre del compuesto de fórmula I, a través de una cadena lateral de profármaco de carbono carbonilo; y
- derivados de fosfato en los que la cadena lateral del profármaco se une a través de un enlace fósforo-oxígeno a un hidroxilo libre del compuesto de fórmula I.

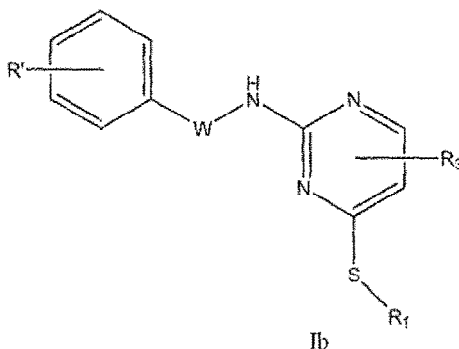
50 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es N e Y es CR₃ en donde R₃ es como se define en la reivindicación 1,

55 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula Ia



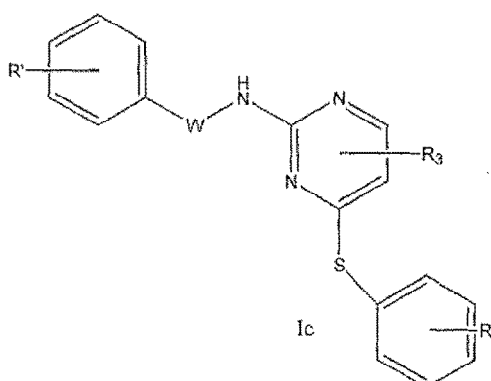
en donde que W, R₁, R₂ y R₃ son como se definen en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de fórmula I tiene la fórmula Ib



en donde W, R₁ y R₃ son como se definen en la reivindicación 1 y R' es H, R o R₉ como se define en la reivindicación 1,

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de fórmula I tiene la fórmula Ic

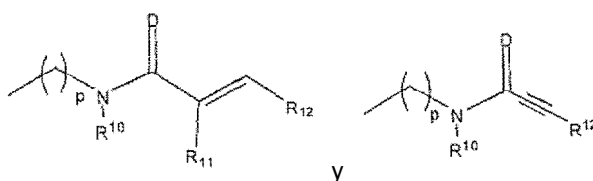


en donde W, R₃ y R' son como se definen en la reivindicación 4,

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde W está ausente, CO o C₁₋₆alquileo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R₃ es H; C₁₋₆alquilo; aureola; C₂₋₆alqueno; amino que puede estar sustituido con C₂₋₆alqueno; ciano nitro metoxi; arilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N que pueden estar sustituidos con trimetilcarboxi.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en un sustituyente de R₁ se selecciona de:



en donde

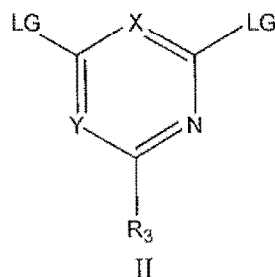
D es O;

R_{10} , R_{11} y R_{12} son H; y
p es 0,

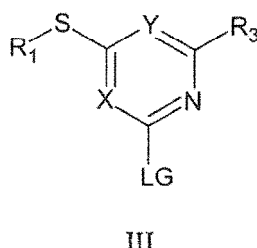
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto es un inhibidor de quinasa.

10. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende las etapas de:

(a) agregar $S-R_1$ en donde R_1 es como se define en la reivindicación 1 a un compuesto de fórmula II



en donde X, Y y R_3 son como se definen en la fórmula I anterior y LG es un grupo saliente para preparar un compuesto de fórmula III



en donde X, Y, LG, R_1 y R_3 son como se definen anteriormente; y

(b) acoplar el compuesto de fórmula III con una fuente de $NH-WR_2$ en donde W y R_2 son como se definen en la reivindicación 1,

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un implante que comprende el compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

13. El uso del compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada a quinasa o para suprimir el sistema inmune de un sujeto.

14. El compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a quinasa o para suprimir el sistema inmune de un sujeto.

15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y otro compuesto terapéuticamente activo.

[illegible]**FIGURA 1**

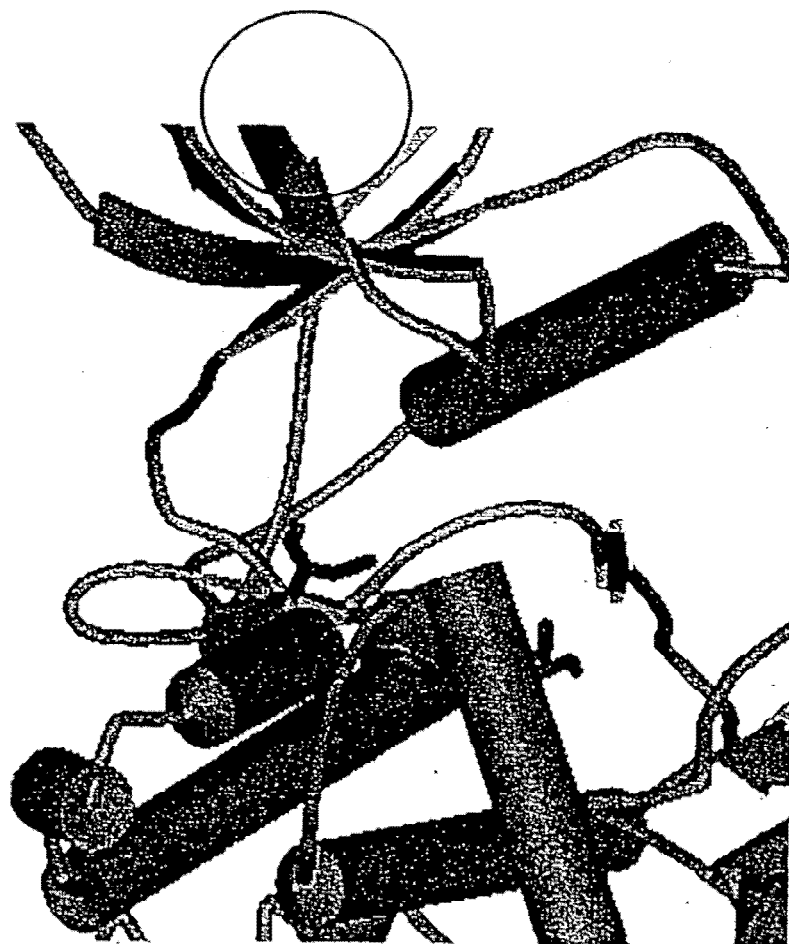


FIGURA 2