

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 448**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 239/38 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014** **PCT/US2014/026236**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14151682**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014** **E 14770699 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020** **EP 2968331**

54 Título: **Compuestos de pirimidina como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361785754 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2021

73 Titular/es:

**ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI
(100.0%)
One Gustave Levy Place, P.O. Box 1030
New York, NY 10029, US**

72 Inventor/es:

**REDDY, M. V. RAMANA y
REDDY, E. PREMKUMAR**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 817 448 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 de pirimidina como inhibidores de quinasas

5 Referencia a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/785.754, presentada el 14 de marzo de 2013.

10 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a compuestos, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos y su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, incluyendo, aunque no de forma limitativa, cáncer.

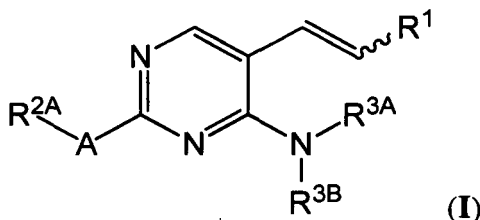
15 Antecedentes

Los trastornos proliferativos celulares se encuentran entre las causas más comunes de muerte en los países desarrollados. Para las enfermedades para las que existen tratamientos, tales como cáncer, los tratamientos existentes tienen efectos secundarios indeseables y una eficacia limitada. Identificar nuevos fármacos eficaces para los trastornos proliferativos celulares, incluyendo cáncer, es un enfoque continuo de la investigación médica. El documento WO 98/33798 A2 desvela la síntesis y las propiedades biológicas de compuestos de 4-aminopirimidinas específicos (Fórmula II) como inhibidores de quinasa dependiente de ciclina e inhibidores de quinasa dependiente de factor de crecimiento, y su uso para tratar trastornos proliferativos celulares.

25 Sumario

Se ha descubierto que ciertos compuestos y composiciones son inhibidores de quinasas y son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares que incluyen, pero sin limitación, al cáncer. Los compuestos son útiles, por ejemplo, como productos farmacéuticos.

La divulgación describe compuestos de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde las variables son como se definen a continuación.

Se desvelan en el presente documento, los compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular en una paciente.

El uso incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvelan en el presente documento los compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente. El uso incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvelan en el presente documento los compuestos de fórmula (I) para su uso en la inhibición de una o más quinasas en un paciente. El uso incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvelan en el presente documento los compuestos de fórmula (I) para su uso en la inhibición de una o más quinasas en una célula. El uso incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvelan en el presente documento los compuestos de fórmula (I) para su uso en la inhibición de la proliferación celular de células cancerosas en un paciente. El uso incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvelan en el presente documento los compuestos de fórmula (I) para su uso en la inducción de la muerte celular de células cancerosas en un paciente. El uso incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 También se desvelan en el presente documento los compuestos de fórmula (I) para su uso en la inducción de apoptosis en una célula. El uso incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada

- 10 Se aprecia que ciertas características descritas en el presente documento, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una única realización. En cambio, diversas características descritas en el presente documento que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

I. Definiciones

- 20 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece esta divulgación. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para los términos citados en el presente documento, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

- 25 Las expresiones "por ejemplo" y "tal como" y equivalentes gramaticales de los mismos, la frase "y sin limitación" se entiende que sigue a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Las formas singulares "un/a" y "el/la" incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

- 30 El término "aproximadamente" significa "aproximadamente" (por ejemplo, más o menos aproximadamente el 10 % del valor indicado).

- El término "sal" incluye cualquier forma iónica de un compuesto y una o más especies contraiónicas (cationes y/o aniones). El término incluye derivados de los compuestos desvelados donde el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Las sales también incluyen compuestos zwitteriónicos (es decir, una molécula que contiene una especie más catiónica y aniónica, por ejemplo, aminoácidos zwitteriónicos). Ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Los contraiones presentes en una sal pueden incluir cualquier especie catiónica, aniónica o zwitteriónica.
- 40 Los aniones ejemplares incluyen, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato ácido, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, peryodato, yodato, yodito, hipoyodito, carbonato, bicarbonato, isonicotinato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, trifluorometansulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, p-trifluorometilbencenosulfonato, hidróxido, aluminatos y boratos. Los cationes ejemplares incluyen, pero sin limitación, a cationes de metales alcalinos monovalentes, tales como litio, sodio, potasio y cesio, y metales alcalinotérreos divalentes, tales como berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario. También se incluyen cationes de metales de transición, como oro, plata, cobre y cinc, así como cationes no metálicos, tales como sales de amonio. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo que proporciona utilidad en aplicaciones farmacéuticas. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. No obstante, las sales farmacéuticamente inaceptables pueden poseer propiedades tales como alta cristalinidad, las cuales puede hacerlas útiles, por ejemplo, en procesos de síntesis, purificación o formulación de compuestos descritos en el presente documento. A menos que se indique claramente lo contrario (como especificar que el compuesto debe estar en forma de "base libre" o "ácido libre"), la referencia en la especificación a un compuesto debe entenderse como que incluye las formas de sal del compuesto, ya sea que esto sea explícitamente o no. fijado. Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como el éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetónitrilo (MeCN). La preparación y selección de formas de sal adecuadas se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), pág. 1418, Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19, y en Stahl *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002).

El término "compuesto" incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos aquí identificados por su nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario. Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o se pueden aislar. Cuando están en estado sólido, los compuestos descritos en el presente documento y las sales de los mismos pueden presentarse en diversas formas y pueden, por ejemplo, tomar la forma de solvatos, incluidos los hidratos. Los compuestos pueden estar en cualquier forma de estado sólido, tal como un polimorfo o solvato, por lo que a menos que se indique claramente lo contrario, la referencia en la memoria descriptiva a compuestos y sales de los mismos debe entenderse que abarca cualquier forma de estado sólido del compuesto.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sus sales, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el cual se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 % o al menos aproximadamente el 99 % por peso de los compuestos de la invención o sales de los mismos.

La expresión "n miembros", donde n es un número entero, describe típicamente el número de átomos formadores de anillos en un resto donde el número de átomos formadores de anillos es n. Por ejemplo, piperidino es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, se describen las variables que definen los grupos de enlace divalentes. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace incluya tanto la forma directa como la inversa del sustituyente de enlace. Por ejemplo, $\text{-NR}(\text{CR}'\text{R}')_n\text{-}$ incluye tanto $\text{-NR}(\text{CR}'\text{R}')_n\text{-}$ y $\text{-(CR}'\text{R}')_n\text{NR-}$ y está destinado a desvelar cada una de las formas individualmente. Cuando la estructura requiere un grupo de enlace, se entiende que las variables de Markush enumeradas para ese grupo son grupos de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y la definición de grupo de Markush para esa variable enumera "alquilo" o "arilo", entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquileo de enlace o un grupo arileno, respectivamente.

El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente al hidrógeno como "sustituyente" unido a otro grupo. El término "sustituido", salvo que se indique lo contrario, se refiere a cualquier nivel de sustitución, por ejemplo, mono, di, tri, tetra o pentasustitución, donde tal sustitución está permitida. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. La expresión "opcionalmente sustituido" significa sin sustituir o sustituido. El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Un solo sustituyente divalente, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno.

El término " C_{n-m} " indica un intervalo que incluye los puntos finales, donde n and m son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-4} , C_{1-6} y similares.

El término "alquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. La expresión "alquilo C_{n-m} ", se refiere a un grupo alquilo que tiene de n a m átomos de carbono. Un grupo alquilo corresponde formalmente a un alcano con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero sin limitación, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo; homólogos superiores como 2-metil-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares. Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo y n-butilo, o ramificada, por ejemplo, i-propilo, t-butilo y 2,2-dimetiletilo. Los grupos alquilo C_x incluyen alquilo C_{1-6} y C_{1-3} , por ejemplo, metilo y etilo.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada correspondiente a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Un grupo alqueno corresponde formalmente a un alqueno con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alqueno al resto del compuesto. La expresión "alqueno C_{n-m} " se refiere a un grupo alqueno que tiene de n a m carbonos. En algunas realizaciones, el

resto alqueno contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, sec-butenilo y similares.

El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada correspondiente a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Un grupo alquino corresponde formalmente a un alquino con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. La expresión "alquino C_{n-m} " se refiere a un grupo alquino que tiene de n a m carbonos. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero sin limitación, etino, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquino contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono.

El término "alqueno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de enlace alquilo divalente. Un grupo alqueno corresponde formalmente a un alcano con dos enlaces C-H reemplazados por puntos de unión del grupo alqueno al resto del compuesto. La expresión "alqueno C_{n-m} " se refiere a un grupo alqueno que tiene de n a m átomos de carbono. Un grupo alqueno puede ser de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,2-diilo, 2-metil-propan-1,3-diilo y similares.

El término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, donde el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi C_{n-m} " se refiere a un grupo alcoxi, cuyo grupo alquilo tiene de n a m carbonos. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

Los términos "halo" o "halógeno", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de halógeno. La expresión "haloalquilo C_{n-m} " se refiere a un grupo alquilo C_{n-m} que tiene de n a m átomos de carbono, y de al menos uno hasta $\{2(n \text{ to } m)+1\}$ átomos de halógeno, los cuales pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

El término "haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo, donde el grupo haloalquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "haloalcoxi C_{n-m} " se refiere a un grupo haloalcoxi, cuyo grupo haloalquilo tiene de n a m carbonos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen trifluorometoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

El término "amino" se refiere a un grupo de fórmula $-NH_2$.

El término "carbamilo" se refiere a un grupo de fórmula $-C(O)NH_2$.

El término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo $-C(=O)-$, el cual también puede escribirse como $C(O)$.

El término "oxo" se refiere a oxígeno como sustituyente divalente, formando un grupo carbonilo, o unido a un heteroátomo formando un grupo sulfóxido o sulfona, o un grupo N-óxido.

El término aromático se refiere a un carbociclo o heterociclo que tiene uno o más anillos poliinsaturados que tienen carácter aromático (es decir, que tienen electrones π (π) deslocalizados $(4n + 2)$ donde n es un número entero).

El término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, que puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos condensados). La expresión "arilo C_{n-m} " se refiere a un grupo arilo que tiene de n a m átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de 6 a aproximadamente 15 átomos de carbono o de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico que tiene al menos un miembro de anillo heteroátomo seleccionado entre azufre, oxígeno y nitrógeno. En algunas realizaciones, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, cualquier N formador de anillo en un resto heteroarilo puede ser un N-óxido. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-10 átomos en el anillo que incluyen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos

del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-6 átomos en el anillo y 1 o 2 miembros heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros.

Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos en el anillo donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre N, O, y S. Los heteroarilos de anillo de cinco miembros ejemplares incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un anillo heteroarilo de seis miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos en el anillo donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos en el anillo se seleccionan independientemente entre N, O, y S. Los heteroarilos de anillo de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

El término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático, saturado, monocíclico, bicíclico o policíclico, incluyendo grupos alquilo y alqueno ciclados. La expresión "cicloalquilo C_{n-m}" se refiere a un cicloalquilo que tiene de n a m átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados) grupos y espirociclos. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos formadores de anillo (C₃₋₇). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 miembros del anillo, de 3 a 5 miembros del anillo o de 3 a 4 miembros del anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo monocíclico C₃₋₆. Los átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornilo, norpinilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo y similares. En algunas realizaciones, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, benzo o tienil derivados de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede unirse a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo del anillo aromático condensado.

El término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático, que opcionalmente puede contener uno o más grupos alqueno como parte de la estructura del anillo, que tiene al menos un miembro heteroátomo del anillo seleccionado independientemente entre nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo, y que tiene 4-10 miembros del anillo, 4-7 miembros del anillo o 4-6 miembros del anillo. En heterocicloalquilo se incluyen grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 4, 5, 6 y 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o bicíclicos (por ejemplo, que tienen dos anillos condensados o con puentes). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, azepano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dihidropirano, dihidrofurano y similares. Los átomos de carbono formadores de anillos y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido (por ejemplo, C(O), S(O), C(S) o S(O)₂, etc.) o un átomo de nitrógeno puede cuaternizarse. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 dobles enlaces. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo de heterocicloalquilo, por ejemplo, benzo o tienil derivados de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede unirse a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo del anillo aromático condensado.

El término "carbociclo" se refiere a un grupo arilo o un grupo cicloalquilo.

El término "heterociclo" se refiere a un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo.

En ciertos lugares, las definiciones o realizaciones se refieren a anillos específicos (por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos se pueden unir a cualquier miembro del anillo siempre que no se exceda la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina puede estar unido en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo de azetidin-3-ilo está unido en la posición 3.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están destinados a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica

métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método incluye la recrystalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sal, ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β-alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (por ejemplo, formas *S* y *R*, o formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la materia puede determinar la composición de disolvente de elución adecuada.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la configuración (*R*). En otras realizaciones, los compuestos tienen la configuración (*S*). En compuestos con más de un centro quiral, cada uno de los centros quirales en el compuesto puede ser independientemente (*R*) o (*S*), a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona - enol, pares de amida - ácido imídico, pares de lactama - lactima, pares enamina - imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1*H*- y 3*H*-imidazol, 1*H*-, 2*H*- y 4*H*-1,2,4-triazol, 1*H*- y 2*H*-isoindol y 1*H*- y 2*H*-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a esos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, las cuales son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las expresiones, "temperatura ambiente" y "temperatura ambiental" se entienden en la técnica y se refieren en general, a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la cual se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

Puede usarse las siguientes abreviaturas en el presente documento: AcOH (ácido acético); Ac₂O (anhídrido acético); ac. (acuoso); atm. (atmósfera(s)); Boc (*t*-butoxicarbonilo); BOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio); a (amplio); Cbz (carboxibencilo); calc. (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DCM (diclorometano); DIAD (azidodicarboxilato de *N,N'*-diisopropilo); DIC (*N,N'*-diisopropilcarbodiimida); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMF (*N,N*-dimetilformamida); equiv. (equivalente(s)); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); Fmoc (9-fluorenilmetilmetoxycarbonilo); g (gramo(s)); h (hora(s)); HATU (hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); Hz (hercio); J (constante de acoplamiento); K₃PO₄ (fosfato potásico); CLEM (cromatografía líquida - espectrometría de masas); m (multiplete); p.f. (punto de fusión); M (molar); mCPBA (ácido 3-cloroperoxisulfónico); MgSO₄ (sulfato de magnesio); EM (Espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); min. (minutos(s)); ml (mililitro(s)); mmol (milimol(s)); N (normal); NaHCO₃ (bicarbonato sódico); NaOH (hidróxido sódico); Na₂SO₄ (sulfato sódico); NH₄Cl (cloruro de amonio); NH₄OH (hidróxido de amonio); nM (nanomolar); RMN (espectroscopia de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Pd (paladio); pM (picomolar); POCl₃ (cloruro de fosforilo); RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa); ta (temperatura ambiente); s (singlete); t (triplete o terciario); TBS (*tert*-butildimetilsililo); *tert* (terciario); tt (triplete de tripletes); *t*-Bu (*tert*-butilo); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); µg (microgramo(s)); µl (microlitro(s)); µM (micromolar); %p (porcentaje en peso).

La expresión "poner en contacto" significa reunir al menos dos restos, ya sea en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*.

Como se usa en el presente documento, los términos "individuo" o "paciente", usados indistintamente, se refieren a

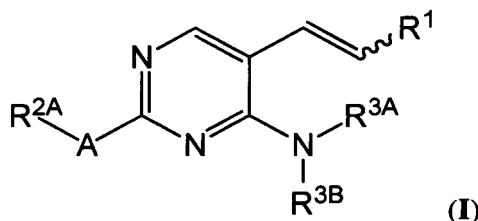
(por ejemplo, como sujeto del tratamiento) cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferente seres humanos.

- 5 Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico.
- 10 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad.
- 15 enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad. En una realización, tratar o tratamiento incluye prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad; por ejemplo, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

II. Compuestos nuevos

La presente invención proporciona las siguientes definiciones en los puntos 1 a 16:

- 25 1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal del mismo, donde:

- 30 R^1 es CN, $S(O)_jAr^1$ o $S(O)_k(\text{alquilen } C_{1-6})Ar^1$;
 j es 0, 1 o 2;
 k es 0, 1 o 2;
 cada Ar^1 es independientemente arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sin
 35 sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^1 , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;
 40 cada Cy^1 es independientemente arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y oxo;
 45 A es NR^{2B} ;
 R^{2A} es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , Ar^2 o (alquilen $C_{1-6})Ar^2$;
 R^{2B} es H, alquilo C_{1-6} , $C(O)$ alquilo C_{1-6} , Cy^{2A} , $C(O)Cy^{2A}$, (alquilen $C_{1-6})Cy^{2A}$ y $C(O)$ (alquilen $C_{1-6})Cy^{2A}$,
 o R^{2A} y R^{2B} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7
 50 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ y oxo;
 55 Ar^2 es fenilo sustituido en la posición 4 con heterocicloalquilo de 5-10 miembros sustituido o sin sustituir;
 Cy^{2A} es arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros o 5-10 heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^{2B} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$,

$\text{NR}^{\text{C}2}\text{C(O)NR}^{\text{C}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{C}2}\text{S(O)R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{C}2}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{C}2}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{C}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S(O)R}^{\text{b}2}$, $\text{S(O)NR}^{\text{C}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{C}2}\text{R}^{\text{d}2}$ y oxo; cada $\text{Cy}^{2\text{B}}$ es independientemente arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros o 5-10 heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} y oxo; R^{3A} es H, Cy^{3A1} o alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₁₋₆, donde dicho alquilo C₁₋₆ que forma R^{3A} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^{3A2}, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{d3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{d3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo; R^{3B} es H, Cy^{3B1} o alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₁₋₆, donde dicho alquilo C₁₋₆ que forma R^{3B} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^{3B2}, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{d3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{d3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo; cada Cy^{3A1}, Cy^{3A2}, Cy^{3B1} y Cy^{3B2} es, independientemente, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros o 5-10 heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RCy³, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo; o R^{3a} y R^{3b}, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RCy³, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo; cada R^{Cy3} se selecciona independientemente entre arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 5-10, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo; donde cada uno de dichos arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 5-10 que forman RCy³ está independientemente sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo; cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C<

alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; y cada R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y CN; con la condición de que el compuesto sea distinto de:

3-(4-etilamino-2-fenilamino-pirimidin-5-il)acrilonitrilo y sales del mismo.

2. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con el punto 1, donde:

j es 2;

k es 2; y

Ar¹ es fenilo sin sustituir o sustituido,

donde Ar¹, cuando está sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy¹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

3. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con el punto 1 o 2, donde Ar² es fenilo sustituido en la posición 4 con heterocicloalquilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido donde el heterocicloalquilo se selecciona entre piperazin-1-ilo, piperidin-4-ilo.

4. El compuesto o sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 3, donde R^{2B} es hidrógeno.

5. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con el punto 3, donde R^{2A} y R^{2B}, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} y oxo.

6. El compuesto o sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 5, donde R^{3A} es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₁₋₆, Cy^{3A1} o (CH₂)Cy^{3A2}.

7. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con el punto 6, donde:

R^{3A} es Cy^{3A1} o (CH₂)Cy^{3A2},

Cy^{3A1} es cicloalquilo C₃₋₇, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RCy³, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo;

y Cy^{3A2} es cicloalquilo C₃₋₇, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RCy³, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo.

8. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con el punto 7, donde R^{3A} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o cicloheptilmetilo.

9. El compuesto o sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 8, donde R^{3B} es H o alquilo C₁₋₆.

10. El compuesto o sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 8, donde R^{3A} y R^{3B}, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RCy³, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo.

11. Un compuesto o sal del mismo del punto 1, donde:

R¹ es CN;

R^{2A} es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, Ar² o (alquilen C₁₋₆)Ar²;

R^{2B} es H o alquilo C₁₋₆;

o R^{2A} y R^{2B}, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7

miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2} y oxo;

Ar² es fenilo sustituido en la posición 4 con heterocicloalquilo de 5-10 miembros sustituido o sin sustituir; Cy^{2B} es fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros o 5-10 heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2} y oxo;

R^{3A} es H, Cy^{3A1}, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₁₋₆, donde dicho alquilo C₁₋₆ que forma R^{3a} está opcionalmente sustituido con Cy^{3A2} y está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3} y oxo;

R^{3B} es H o alquilo C₁₋₆;

cada Cy^{3A1} y Cy^{3A2} es, independientemente, cicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3} y oxo;

o R^{3a} y R^{3B}, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3} y oxo;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆; o cualquiera de R^{c1} y R^{d1} unido al mismo átomo de N, cualquiera de R^{c2} y R^{d2} unido al mismo átomo de N, cualquiera de R^{c3} y R^{d3} unido al mismo átomo de N o cualquiera de R^{c4} y R^{d4} unido al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆;

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄; y

o cualquiera de R^{c4} y R^{d4} unido al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆.

12. Un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos y sales de los mismos:

- 3-[4-Amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Etilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Propilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Isopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-(Ciclopropilmetil)amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Ciclopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Ciclopentilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Ciclohexilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-(N-Etil-N-metilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[2-Metilsulfanil-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-(N-Ciclopentil-N-etilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-N-metil-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina;
- N-Ciclopentil-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]vinil}-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina;
- 3-[4-Amino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Metilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Etilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Propilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Isopropilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-(Ciclopropilmetil)amino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Ciclopropilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Ciclopentilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Ciclohexilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-(N-Etil-N-metilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[2-Metilsulfinil-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-(N-Ciclopentil-N-etilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-N-metil-2-(metilsulfinil)pirimidin-4-amina; y
- N-Ciclopentil-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]vinil}-2-(metilsulfinil)pirimidin-4-amina;
- 3-[4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Metilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Etilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Propilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
- 3-[4-Isopropilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;

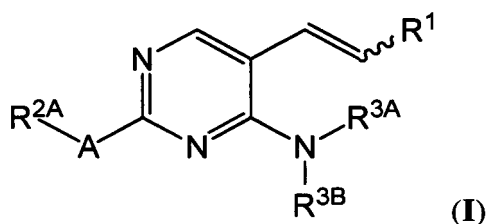
3-[4-(Ciclopropilmetil)amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopropilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopentilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclohexilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopentilamino-2-[(4-morfolin-4-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopentilamino-2-(1*H*-indol-5-ilamino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopentilamino-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[2-(1*H*-Indol-5-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopentilamino)-2-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopentilamino-2-[4-(1-etilpiperazin-4-il)-fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[2-(Bencilamino)-4-(ciclopentilamino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopentilamino)-2-[(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopentilamino)-2-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-[(1*H*-indol-5-il)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(*N*-Etil-*N*-metilamino)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(*N*-Ciclopentil-*N*-etilamino)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-[*N*-(Ciclopropilmetil)-*N*-etilamino]-2-[4-(morfolin-4-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
N-[5-(2-Cianovinil)-4-(ciclopentilamino)pirimidin-2-il]-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-
 5-[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanamida;
 5-[2-[2,4-(Difluorofenil)sulfonyl]vinil]-*N*²-(1*H*-indol-5-il)-*N*²-metilpirimidin-2,4-diamina;
*N*⁴-Ciclopentil-5-[2-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]vinil]-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina; y
 5-[2-[2,4-(Difluorofenil)sulfonyl]vinil]-*N*²-(1*H*-indol-6-il)-*N*⁴-metilpirimidin-2,4-diamina;
N-metil-2-(metilsulfanil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
N-metil-2-(metilsulfenil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
*N*⁴-metil-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2-nitrovinil)pirimidin-2,4-diamina;
N-Ciclopentil-2-(metilsulfanil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
N-Ciclopentil-2-(metilsulfenil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
*N*⁴-Ciclopentil-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2-nitrovinil)pirimidin-2,4-diamina;
 Ácido 3-[4-(metilamino)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il]acrílico;
 Ácido 3-[4-(ciclopentilamino)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il]acrílico;
 4-[4-(Metilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona;
 4-[4-(Metilamino)-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona;
 4-[4-(metilamino)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona;
 4-[4-(Ciclopentilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona;
 4-[4-(Ciclopentilamino)-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona; y
 4-[4-(Ciclopentilamino)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona.

13. El compuesto o sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 12, donde el grupo -CH=CH-R¹ del compuesto tiene estereoquímica (*E*).

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 13 para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular.

16. Un compuesto para usar de acuerdo con el punto 15, donde el trastorno proliferativo celular es cáncer. Esta divulgación proporciona compuestos de fórmula (I):



o una sal del mismo, donde:

R¹ es CN, S(O)_jAr¹, S(O)_k(alquileo C₁₋₆)Ar¹; -NO₂, -C(O)R^{1A}, -C(O)OR^{1B} o -C(O)NR^{1C}R^{1D};
 j es 0, 1 o 2;
 k es 0, 1 o 2;

cada Ar¹ es independientemente arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sin

sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^1 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , CN , NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

5 cada Cy^1 es independientemente arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN , NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y oxo;

10 R^{1A} es H, R^{1E} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Ar^1 o (alquilen C_{1-6}) Ar^1 ;

R^{1B} es H, R^{1E} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Ar^1 , (alquilen C_{1-6}) Ar^1 , -N(alquil C_{1-6}) $_2$, -CH(R^{1F})-CH $_2$ -S(O) $_m$ (alquilo C_{1-6}); -CH(R^{1F})-CH $_2$ -N(R^{1F})C(O)O(alquilo C_{1-6}) o -CH(R^{1F})-CH $_2$ -OC(O)CH(R^{1G})NH $_2$;

15 R^{1C} es H, R^{1E} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Ar^1 o (alquilen C_{1-6}) Ar^1 ;

R^{1D} es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Ar^1 o (alquilen C_{1-6}) Ar^1 ;

o R^{1C} y R^{1D} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN , NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, oxo, Ar^1 , (alquilen C_{1-6}) Ar^1 o C(O) Ar^1 ;

20 cada R^{1E} es independientemente alquilo C_{1-6} sin sustituir o alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN , NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y oxo;

25 cada R^{1F} es independientemente H o alquilo C_{1-6} ;

R^{1G} es H, alquilo C_{1-6} ; -(alquilen (C_{1-6}))-OR 1H , -(alquilen (C_{1-6}))-NR 1H , -(alquilen (C_{1-6}))-SR 1H , -(alquilen (C_{1-6}))-C(=O)OR 1H , -(alquilen (C_{1-6}))-C(=O)NR 1H , -(alquilen (C_{1-6}))-C(=NR 1H)NR 1H , -(alquilen (C_{1-6}))-OC(=O)R 1H , -(alquilen (C_{1-6}))-NR 1H C(=O)R 1H , -(alquilen (C_{1-6}))-NR 1H C(=NR 1H)NR 4a , Ar^{1G} y -(alquilen (C_{1-6})) Ar^{1G} ;

30 cada Ar^{1G} es independientemente fenilo sin sustituir o fenilo el cual está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN , NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

35 cada R^{1H} es independientemente H o alquilo C_{1-6} ;

m es 0, 1 o 2;

40 A es NR 2B , O o S(O) $_n$;

n es 0, 1 o 2;

R^{2A} es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Ar^2 o (alquilen C_{1-6}) Ar^2 ;

R^{2B} es H, alquilo C_{1-6} , $C(O)$ alquilo C_{1-6} , Cy^{2A} , $C(O)Cy^{2A}$, (alquilen C_{1-6}) Cy^{2A} y C(O)(alquilen C_{1-6}) Cy^{2A} ;

45 o R^{2A} y R^{2B} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{Cy2} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

50 Ar^2 es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^{2B} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

55 Cy^{2A} es arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros o 5-10 heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^{2B} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ y oxo; cada Cy^{2B} es independientemente arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros o 5-10 heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ y oxo;

60 R^{3A} es H, Cy^{3A1} o alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{1-6} , donde dicho alquilo C_{1-6} que forma R^{3A} está

opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^{3A2} halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{d3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{d3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo;

5 R^{3B} es H, Cy^{3B1} o alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{1-6} , donde dicho alquilo C_{1-6} que forma R^{3B} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^{3B2} halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{d3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{d3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo;

10 cada Cy^{3A1} , Cy^{3A2} , Cy^{3B1} y Cy^{3B2} es, independientemente, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros o 5-10 heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RCy^3 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo;

15 o R^{3A} y R^{3B} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RC^3 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo;

20 cada RC^3 se selecciona independientemente entre arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 5-10, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo; donde cada uno de dichos arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 5-10 que forman RC^3 está independientemente sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo;

25 cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10, aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroaril de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} , donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10, aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , (heteroaril de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

30 o cualquiera de R^{c1} y R^{d1} unido al mismo átomo de N, cualquiera de R^{c2} y R^{d2} unido al mismo átomo de N, cualquiera de R^{c3} y R^{d3} unido al mismo átomo de N o cualquiera de R^{c4} y R^{d4} unido al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 3-7, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

35 cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} , donde dicho alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} , está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

40 o cualquiera de R^{c4} y R^{d4} unido al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ; y

45 cada R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} y R^{e4} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y CN.

En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto puede ser distinto de uno o más de los siguientes compuestos, y sales de los mismos:

- 65 3-(4-metilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrilonitrilo;
3-(4-etilamino-2-fenilamino-pirimidin-5-il)acrilonitrilo;

- ácido 3-(4-amino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrílico;
 éster etílico del ácido 3-(4-amino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrílico;
 ésteres de ácido 3-(4-amino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrílico;
 ácido 3-(4-metilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrílico;
 5 éster etílico del ácido 3-(4-metilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrílico;
 ésteres de ácido 3-(4-metilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrílico;
 ácido 3-(4-etilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrílico;
 ésteres de éster etílico del ácido 3-(4-etilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrílico;
 10 ácido 3-(4-ciclopropilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 éster etílico del ácido 3-(4-ciclopropilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 ésteres de ácido 3-(4-ciclopropilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 ácido 3-(4-ciclopentilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 éster etílico del ácido 3-(4-ciclopentilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 15 ésteres de ácido 3-(4-ciclopentilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 ácido 3-(4-ciclohexilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 éster etílico del ácido 3-(4-ciclohexilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 ésteres de ácido 3-(4-ciclohexilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 ácido 3-(4-metoxibencilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 20 éster etílico del ácido 3-(4-metoxibencilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 ésteres de ácido 3-(4-metoxibencilamino-2-metanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico;
 ácido 3-2-metanosulfanil-4-fenilamino-pirimidin-5-il)acrílico;
 éster etílico del ácido 3-2-metanosulfanil-4-fenilamino-pirimidin-5-il)acrílico;
 ésteres de ácido 3-2-metanosulfanil-4-fenilamino-pirimidin-5-il)acrílico;
 25 ácido 3-(4-amino-2-fenilamino-pirimidin-5-il)acrílico;
 éster etílico del ácido 3-(4-amino-2-fenilamino-pirimidin-5-il)acrílico;
 ésteres de ácido 3-(4-amino-2-fenilamino-pirimidin-5-il)acrílico;
 ácido 3-(4-etilamino-2-fenilamino-pirimidin-5-il)acrílico;
 éster etílico del ácido 3-(4-etilamino-2-fenilamino-pirimidin-5-il)acrílico; y
 30 ésteres de ácido 3-(4-etilamino-2-fenilaminopirimidin-5-il)acrílico.

En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto puede ser distinto de uno o más de los siguientes compuestos, y sales de los mismos:

- 35 3-(4-alkilamino-2-alcanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrilonitrilos;
 3-(4-alkilamino-2-fenilamino-pirimidin-5-il)acrilonitrilos;
 ácidos 3-(4-amino-2-alcanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrílicos y ésteres de los mismos;
 ácidos 3-(4-alkilamino-2-alcanosulfanil-pirimidin-5-il)-acrílicos y ésteres de los mismos;
 40 ácidos 3-(4-cicloalkilamino-2-alcanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílico y ésteres de los mismos;
 ácidos 3-(4-metoxibencilamino-2-alcanosulfanil-pirimidin-5-il)acrílicos y ésteres de los mismos;
 ácidos 3-2-alcanosulfanil-4-fenilamino-pirimidin-5-il)acrílicos y ésteres de los mismos;
 ácido 3-(4-amino-2-fenilamino-pirimidin-5-il)acrílico y ésteres de los mismos; y
 ácidos 3-(4-alkilamino-2-fenilamino-pirimidin-5-il)acrílicos y ésteres de los mismos.
- 45 En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es CN, R^{2A} es distinto de un grupo alcanosulfanilo C_{1-6} .
- En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es $-C(O)OR^{1A}$, R^{2A} es distinto de un grupo alcanosulfanilo C_{1-6} .
- 50 En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es CN, R^{2A} es distinto de un grupo fenilamino.
- En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es $-C(O)OR^{1A}$, R^{2A} es distinto de un grupo fenilamino.
- En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es CN, $NR^{3A}R^{3B}$ es distinto de un grupo NH_2 .
- 55 En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es $-C(O)OR^{1A}$, $NR^{3A}R^{3B}$ es distinto de un grupo NH_2 .
- En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es CN, $NR^{3A}R^{3B}$ es distinto de un grupo $-NH$ -alquilo C_{1-6} .
- 60 En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es $-C(O)OR^{1A}$, $NR^{3A}R^{3B}$ es distinto de un grupo $-NH$ -alquilo C_{1-6} .
- En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es CN, $NR^{3A}R^{3B}$ es distinto de un grupo $-NH$ -cicloalquilo.
- 65 En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es $-C(O)OR^{1A}$, $NR^{3A}R^{3B}$ es distinto de un grupo $-NH$ -cicloalquilo.

- En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es CN, tanto R^{3A} como R^{3B} son distintos de H.
- 5 En algunas realizaciones de la divulgación, cuando R^1 es $-C(O)OR^{1A}$, tanto R^{3A} como R^{3B} son distintos de H.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^1 es CN.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^1 es $S(O)Ar^1$.
- 10 En algunas realizaciones de la divulgación, j es 0.
- En algunas realizaciones de la divulgación, j es 1.
- En algunas realizaciones de la divulgación, j es 2.
- 15 En algunas realizaciones de la divulgación, R^1 es $S(O)_k(\text{alquilen } C_{1-6})Ar^1$.
- En algunas realizaciones de la divulgación, k es 0.
- 20 En algunas realizaciones de la divulgación, k es 1.
- En algunas realizaciones de la divulgación, k es 2.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^1 es $-NO_2$.
- 25 En algunas realizaciones de la divulgación, R^1 es $-C(O)R^{1A}$.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1A} es H.
- 30 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1A} es alquilo C_{1-6} .
- En algunas realizaciones de la divulgación R^{1A} es metilo. En algunas realizaciones de la divulgación R^{1A} es etilo.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^1 es $-C(O)OR^{1B}$.
- 35 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1B} es H. En algunas realizaciones de la divulgación R^{1B} es metilo. En algunas realizaciones de la divulgación R^{1B} es etilo.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1B} es R^{1E} .
- 40 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1B} es alquilo C_{1-6} .
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1B} es $-N(\text{alquil } C_{1-6})_2$.
- 45 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1B} es $-CH(R^{1F})-CH_2-S(O)_m(\text{alquilo } C_{1-6})$.
- En algunas de tales realizaciones de la divulgación, R^{1F} es H.
- En algunas de tales realizaciones de la divulgación, R^{1F} es alquilo C_{1-6} .
- 50 En algunas de tales realizaciones de la divulgación, m es 0.
- En algunas de tales realizaciones de la divulgación, m es 1.
- 55 En algunas de tales realizaciones de la divulgación, m es 2.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1B} es $-CH(R^{1F})-CH_2-N(R^{1F})C(O)O(\text{alquilo } C_{1-6})$.
- En algunas de tales realizaciones de la divulgación, R^{1F} es H.
- 60 En algunas de tales realizaciones de la divulgación, R^{1F} es alquilo C_{1-6} .
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1B} es $-CH(R^{1F})-CH_2-OC(O)CH(R^{1G})NH_2$.
- 65 En algunas de tales realizaciones de la divulgación, R^{1F} es H.

En algunas de tales realizaciones de la divulgación, R^{1F} es alquilo C_{1-6} .

En algunas de tales realizaciones de la divulgación, R^{1G} es H, metilo, s-butilo, isobutilo, isopropilo, $-CH_2OH$, $-CH(Me)CH_2OH$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2SMe$, $-CH_2$ fenilo, $-CH_2(4\text{-hidroxifenilo})$, $-CH_2-(1H\text{-indol-3-ilo})$, $-CH_2-(1H\text{-imidazol-4-ilo})$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2-C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ o $-CH_2CH_2CH_2NH(C=NH)NH_2$.

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^{1G} es fenilo sin sustituir.

10 En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^{1G} es fenilo sustituido. El fenilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, *por ejemplo*, 1, 2 o 3 sustituyentes, *por ejemplo*, 1 o 2 sustituyentes, *por ejemplo*, 1 sustituyente. El fenilo sustituido puede ser un 4-hidroxifenilo.

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1H} es H.

15 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1H} es alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de la divulgación R^1 es $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$.

20 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1C} es H, R^{1E} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , Ar^1 o (alquilen C_{1-6}) Ar^1 .

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1C} es H, alquilo C_{1-6} , (alquilen C_{1-6})OH, (alquilen C_{1-6})O(alquilo C_{1-6}) o (alquilen C_{1-6}) Ar^1 .

25 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1D} es H, R^{1E} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , Ar^1 o (alquilen C_{1-6}) Ar^1 .

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1D} es H, alquilo C_{1-6} , (alquilen C_{1-6})OH, (alquilen C_{1-6})O(alquilo C_{1-6}) o (alquilen C_{1-6}) Ar^1 .

30 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{1C} y R^{1D} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, oxo, Ar^1 , (alquilen C_{1-6}) Ar^1 o $C(O)Ar^1$.

En alguna realización de la divulgación, R^{1C} y R^{1D} , juntos forman un grupo de acuerdo con la fórmula -alquilen (C_{2-3})-Q-(alquilen C_{1-3})-, siempre que R^{1C} y R^{1D} , junto con el átomo de N a los que están unidos, formen un anillo de 5, 6 o 7 miembros; donde Q se selecciona entre un enlace, $-CH_2-$, $-CH$ (alquil (C_1-C_6))- , $-C$ (alquil (C_1-C_6)) $_2$ -, $-CHAr^1$ -, $-C$ (alquil (C_1-C_6)) Ar^1 -, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NH-$, $-N$ (alquil (C_1-C_6))- , $-NC(=O)$ alquil (C_1-C_6))- , $-NAr^1$ -, $-N$ (alquilen (C_{1-6})) Ar^1 - y $-NC(=O)Ar^1$.

En algunas de tales realizaciones de la divulgación, Q puede seleccionarse de un enlace, $-CH_2-$, $-CH$ (alquil (C_1-C_6))- , $-C$ (alquil (C_1-C_6)) $_2$ -, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NH-$, $-N$ ((C_1-C_6)alquil)- y $-N$ ((C_{1-6})alquilen) Ar^1 -.

45 En alguna realización de la divulgación, R^E es alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^1 es arilo C_{6-10} sin sustituir o sustituido.

50 En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^1 es fenilo sustituido con 2,4-dihalo. En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^1 es 2,4-difluorofenilo. En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^1 es 4-metoxifenilo. En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^1 es 4-fluoro-2-(mofolin-4-il)fenilo.

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^1 es heteroarilo C_{6-10} sin sustituir o sustituido.

55 En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^1 , cuando está sustituido, está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^1 , cuando está sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^1 , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^1 , cuando está sustituido, está sustituido con 0 o 1 sustituyentes seleccionados entre Cy^1 .

- 5 En algunas realizaciones de la divulgación, R^1 es 2,4-difluorofenilsulfonilo. En algunas realizaciones, R^1 es (4-metoxifenil)sulfonilo. En algunas realizaciones, R^1 es 4-fluoro-2-(mofolin-4-il)fenilsulfonilo.

En algunas realizaciones de la divulgación, A es O.

- 10 En algunas realizaciones de la divulgación, A es $S(O)_n$.

En algunas realizaciones de la divulgación, n es 0.

En algunas realizaciones de la divulgación, n es 1.

- 15 En algunas realizaciones de la divulgación, n es 2.

En algunas realizaciones de la divulgación, A es NR^{2B} .

- 20 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2A} es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} .

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2A} es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} .

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2A} es Ar^2 .

- 25 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2A} es (alquilo C_{1-6}) Ar^2 .

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2A} es CH_2Ar^2 .

- 30 En algunas realizaciones de la divulgación, $R^{2A}A$ es distinto de un grupo alcanosulfonilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 es arilo sin sustituir.

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 es fenilo sin sustituir.

- 35 En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 es arilo sustituido.

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 es fenilo sustituido al menos en la posición 4.

- 40 En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 es fenilo sustituido solo en la posición 4.

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 es fenilo sustituido en la posición 4 por heterocicloalquilo de 5-10 miembros sustituido o sin sustituir.

- 45 En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 es fenilo sustituido en la posición 4 por heterocicloalquilo de 5-10 miembros sustituido o sin sustituir donde el heterocicloalquilo se selecciona entre piperazino, piperidino. En otras realizaciones de la divulgación, el heterocicloalquilo es morfolino.

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 es fenilo sustituido en la posición 4 por heterocicloalquilo de 5-10 miembros sustituido o sin sustituir donde el heterocicloalquilo se selecciona entre piperazino-1-ilo, piperidino-4-ilo. En otras realizaciones de la divulgación, el heterocicloalquilo es morfolino-4-ilo.

- 50 En algunas realizaciones, Ar^2 es fenilo sustituido en la posición 4 por 4-metilpiperazino-1-ilo, 1-etilpiperidino-4-ilo y 1-metilpiperidino-4-ilo. En otras realizaciones de la divulgación, Ar^2 es fenilo sustituido en la posición 4 por morfolino-4-ilo.

- 55 En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 es heteroarilo sin sustituir.

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 es heteroarilo sustituido.

- 60 En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 indolilo o piridilo.

En algunas realizaciones de la divulgación, Ar^2 indol-5-ilo, indol-6-ilo o 2-piridilo. En algunas realizaciones, Ar^2 es 1H-benzo[d]imidazol-2-ilo. En algunas realizaciones, Ar^2 es 1H-indazol-5-ilo. En algunas realizaciones, Ar^2 es 1H-benzo[d]imidazol-5-ilo. En algunas realizaciones, Ar^2 es quinolin-6-ilo.

- 65 En algunas realizaciones de la divulgación, R^2-A- es [4-(4-metilpiperazino-1-il)fenil]amino. R^2-A- es [4-(4-etilpiperazino-1-il)fenil]amino.

- 1-*il*)fenil]amino. En algunas realizaciones, R^{2A}- es [2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)fenil]amino. En algunas realizaciones, R^{2A}- es [4-(morfolin-4-*il*)fenil]amino. En algunas realizaciones, R^{2A}- es 4-metoxifenilamino. En algunas realizaciones, R^{2A}- es bencilamino. En algunas realizaciones, R^{2A}- es (1*H*-indol-5-*il*)amino. En algunas realizaciones, R^{2A}- es (1*H*-indol-6-*il*)amino. En algunas realizaciones, R^{2A}- es [5-(4-metilpiperazin-1-*il*)piridin-2-*il*]amino. En algunas realizaciones, R^{2A}- es -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-*il*)amino. En algunas realizaciones, R^{2A}- es (1*H*-indazol-5-*il*)amino. En algunas realizaciones, R^{2A}- es (1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-*il*)amino. En algunas realizaciones, R^{2A}- es (quinolin-6-*il*)amino.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2B} es hidrógeno.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2B} es alquilo C₁₋₆ o C(O)alquilo C₁₋₆.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2B} es Cy^{2A}, C(O)Cy^{2A}, (alquilen C₁₋₆)Cy^{2A} o C(O)(alquilen C₁₋₆)Cy^{2A}.
- En algunas realizaciones de la divulgación, Cy^{2A} es arilo sin sustituir o sustituido o heteroarilo sin sustituir o sustituido.
- En algunas realizaciones de la divulgación, Cy^{2A} es cicloalquilo sin sustituir o sustituido o heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2A} y R^{2B}, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{Cy2}, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} y oxo.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2A} y R^{2B}, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un anillo de 5 miembros, por ejemplo, un anillo de pirrolidina sin sustituir o sustituido, por ejemplo, pirrolidin-1-*ilo*.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2A} y R^{2B}, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un anillo de 6 miembros, por ejemplo, un anillo de piperidina, morfolina o piperazina sin sustituir o sustituido, por ejemplo, piperidin-1-*ilo*, morfolin-4-*ilo*, piperazina-1-*ilo* o 4-metilpiperazin-1-*ilo*.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{2A} y R^{2B}, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un anillo de 6 miembros, por ejemplo, un anillo de azepano sin sustituir o sustituido, por ejemplo, azepan-1-*ilo*.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es H.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₁₋₆.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es alquilo C₁₋₆.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es metilo, etilo, propilo o isopropilo.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es metilo.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es Cy^{3A1}.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es Cy^{3A1} donde Cy^{3A1} es cicloalquilo C₃₋₇, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{Cy3}, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es ciclopentilo.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es Cy^{3A1} donde Cy^{3A1} es heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{Cy3}, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo.
- En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es 1*H*-pirazol-3-*ilo* o 1-metil-1*H*-pirazol-3-*ilo*. En algunas

realizaciones de la divulgación, R^{3A} es 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo.

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es (alquilen C_{1-6}) Cy^{3A2} .

5 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es $(CH_2)_{1-6}Cy^{3A2}$.

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es $(CH_2)Cy^{3A2}$.

10 En algunas realizaciones de la divulgación, Cy^{3A2} es cicloalquilo C_{3-7} , el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{Cy3} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo.

15 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es cicloalquilo C_{3-7} .

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es (alquilen C_{1-6})cicloalquilo C_{3-7} .

20 En algunas realizaciones, de la divulgación R^{3A} es $(CH_2)_{1-6}$ cicloalquilo C_{3-7} .

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es (CH_2) cicloalquilo C_{3-7} .

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o cicloheptilmetilo.

25 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3B} es H.

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3B} es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{1-6} .

30 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3B} es alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3B} es metilo o etilo.

35 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} y R^{3B} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{Cy3} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo.

40 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} y R^{3B} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir.

45 En algunas realizaciones de la divulgación, R^{3A} y R^{3B} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo o morfolinilo.

En algunas realizaciones de la divulgación, uno cualquiera o más de R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} pueden seleccionarse independientemente entre H y alquilo C_{1-6} .

50 En algunas realizaciones de la divulgación, cada uno de R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} pueden seleccionarse independientemente entre H y alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones de la divulgación, uno cualquiera o más de R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} y R^{e4} es H.

55 En algunas realizaciones de la divulgación, cada uno de R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} y R^{e4} es H.

En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre los siguientes compuestos y sales de los mismos:

60 3-[4-Amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Metilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Etilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Propilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Isopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 65 3-[4-(Ciclopropilmetil)amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;

- 3-[4-Ciclopentilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclohexilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(*N*-Etil-*N*-metilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[2-Metilsulfanil-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 5 3-[4-(*N*-Ciclopentil-*N*-etilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-*N*-metil-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina;
N-Ciclopentil-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]vinil}-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina;
 3-[4-Amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Metilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 10 3-[4-Etilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Propilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Isopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopropilmetil)amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]-acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 15 3-[4-Ciclopentilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclohexilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(*N*-Etil-*N*-metilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[2-Metilsulfanil-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(*N*-Ciclopentil-*N*-etilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 20 5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-*N*-metil-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina; y
N-Ciclopentil-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]vinil}-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina.

En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre los siguientes compuestos y sales de los mismos:

- 25 3-[4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Metilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Etilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Propilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 30 3-[4-Isopropilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopropilmetil)amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopropilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopentilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclohexilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 35 3-[4-Ciclopentilamino-2-[(1*H*-indol-5-il)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopentilamino-2-(1*H*-indol-5-il)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopentilamino-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[2-(1*H*-Indol-5-il)amino]-4-(metilamino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopentilamino)-2-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 40 3-[4-Ciclopentilamino-2-[4-(1-etilpiperazin-4-il)-fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[2-(Bencilamino)-4-(ciclopentilamino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopentilamino)-2-[(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopentilamino)-2-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 45 3-[4-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-[(1*H*-indol-5-il)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(*N*-Etil-*N*-metilamino)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(*N*-Ciclopentil-*N*-etilamino)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-[*N*-(Ciclopropilmetil)-*N*-etilamino]-2-[4-(morfolin-4-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 50 *N*-[5-(2-Cianovinil)-4-(ciclopentilamino)pirimidin-2-il]-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamida;
 5-{2-[2,4-(Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-*N*²-(1*H*-indol-5-il)-*N*⁴-metilpirimidin-2,4-diamina;
*N*⁴-Ciclopentil-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]vinil}-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina; y
 5-{2-[2,4-(Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-*N*²-(1*H*-indol-6-il)-*N*⁴-metilpirimidin-2,4-diamina.

En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre los siguientes compuestos y sales de los mismos:

- 60 *N*-Metil-2-(metilsulfanil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
N-Metil-2-(metilsulfanil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
*N*⁴-Metil-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2-nitrovinil)pirimidin-2,4-diamina;
N-Ciclopentil-2-(metilsulfanil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
N-Ciclopentil-2-(metilsulfanil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
*N*⁴-Ciclopentil-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2-nitrovinil)pirimidin-2,4-diamina;
 65 Ácido 3-[4-(ciclopentilamino)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il]acrílico;
 Ácido 3-[4-(ciclopentilamino)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il]acrílico;

4-[4-(Metilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona;
 4-[4-(Metilamino)-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona;
 4-(4-(metilamino)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il)but-3-en-2-ona;
 4-[4-(Ciclopentilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona;
 4-[4-(Ciclopentilamino)-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona;
 4-(4-(Ciclopentilamino)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il)but-3-en-2-ona;
 3-[4-(Ciclopentilamino)-2-morfolinopirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-[(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-[(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-(4-[(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il)acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopentilamino)-2-[[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*⁴-metil-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*⁴-metil-*N*²-(4-morfolinofenil)pirimidin-2,4-diamina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*²-(4-metoxifenil)-*N*⁴-metilpirimidin-2,4-diamina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*⁴-metil-*N*²-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2,4-diamina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*⁴-metil-*N*²-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-5-[2-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*⁴-metilpirimidin-2,4-diamina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*²-(1*H*-indazol-5-il)-*N*⁴-metilpirimidin-2,4-diamina;
N-Ciclopentil-5-[2-[(4-metoxifenil)sulfonil]vinil]-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina;
N-Ciclopentil-5-[2-[(4-metoxifenil)sulfonil]vinil]-2-(metilsulfenil)pirimidin-4-amina;
*N*⁴-Ciclopentil-5-[2-[(4-metoxifenil)sulfonil]vinil]-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
*N*⁴-Ciclopentil-*N*²-(1*H*-indol-5-il)-5-[2-[(4-metoxifenil)sulfonil]vinil]pirimidin-2,4-diamina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*⁴-metil-*N*²-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]pirimidin-2,4-diamina;
*N*⁴-Ciclopentil-*N*²-(4-metoxifenil)-5-[2-[(4-metoxifenil)sulfonil]vinil]pirimidin-2,4-diamina;
*N*²-(1*H*-Benzo[d]imidazol-5-il)-5-[2-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*⁴-metilpirimidin-2,4-diamina;
N-Ciclopentil-5-[2-[(4-metoxifenil)sulfonil]vinil]-2-morfolinopirimidin-4-amina;
N-Ciclopentil-5-[2-[(4-fluoro-2-morfolinofenil)sulfonil]vinil]-2-morfolinopirimidin-4-amina;
 5-[2-[(4-Metoxifenil)sulfonil]vinil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina;
 5-[2-[(4-Metoxifenil)sulfonil]vinil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(metilsulfenil)pirimidin-4-amina;
 5-[2-[(4-Metoxifenil)sulfonil]vinil]-*N*⁴-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(metilsulfenil)pirimidin-4-amina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*⁴-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*²-(1*H*-indol-5-il)-*N*⁴-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*⁴-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*²-(4-morfolinofenil)pirimidin-2,4-diamina;
 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-*N*⁴-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*²-(quinolin-6-il)pirimidin-2,4-diamina;
 Éster etílico del ácido 3-(4-(ciclopentilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il)acrílico;
 Éster etílico del ácido 3-(4-(ciclopentilamino)-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il)acrílico; y
 Éster etílico del ácido 3-[4-(ciclopentilamino)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il]acrílico.

En algunas realizaciones de la divulgación, el grupo -CH=CH-R¹ de los compuestos descritos anteriormente o cualquiera de las realizaciones de los mismos, tiene estereoquímica (*E*), la cual se prefiere.

En algunas realizaciones de la divulgación, el grupo -CH=CH-R¹ de los compuestos descritos anteriormente o cualquiera de las realizaciones de los mismos, tiene estereoquímica (*Z*).

Las características de los compuestos descritos anteriormente los cuales, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una única realización. A la inversa, varias características descritas en el presente documento la cuales, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

III. Síntesis

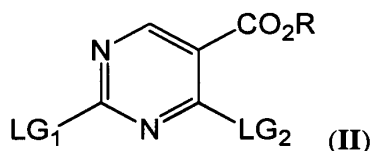
Los compuestos proporcionados en este documento, incluidas sus sales, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y se pueden sintetizar de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

Las reacciones para preparar compuestos como se describen en el presente documento se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la materia de síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación del disolvente y la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción determinada se puede llevar a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación de los compuestos descritos en el presente documento puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y la selección de los grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en *Protecting Group Chemistry*, 1ª Ed., Oxford University Press, 2000; *March's Advanced Organic chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª Ed., Wiley-Interscience Publication, 2001; y Petrusson *et al.*, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry", *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297.

Las reacciones se pueden controlar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, tal como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia de infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o por métodos cromatográficos como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía líquida-espectroscopia de masas (CLEM) o cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la materia pueden purificar los compuestos mediante una variedad de métodos, incluida la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Blom, *et al.*, *J. Comb. Chem.* 2004, 6(6) 874-883 y cromatografía sobre sílice en fase normal, Still *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1978, 43(14), 2923-25.

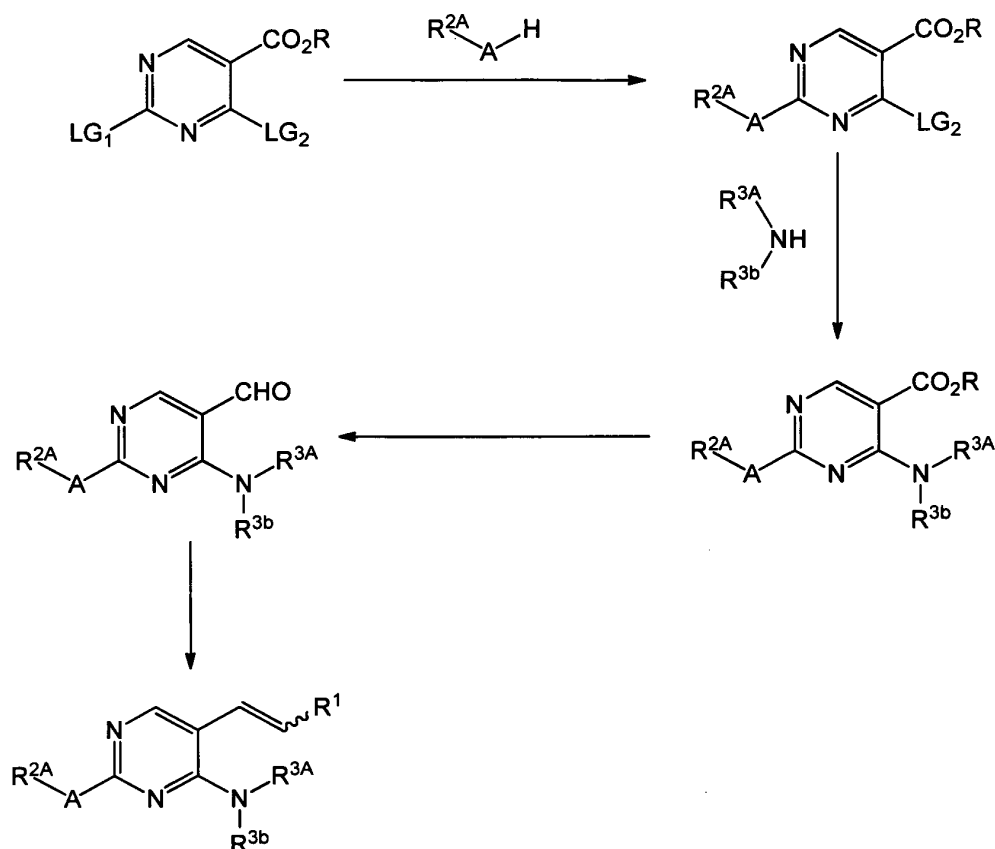
Los compuestos de fórmula (I), incluyendo realizaciones del mismo, se puede preparar usando un compuesto de fórmula (II) como material de partida:



donde CO₂R representa un grupo éster adecuado, por ejemplo, un alquil éster, por ejemplo un éster metílico o etílico y LG₁ y LG₂ representan grupos salientes, por ejemplo, grupos halo, por ejemplo, cloro.

El compuesto de fórmula (II) se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) mediante un esquema de reacción como se ilustra en el **Esquema 1** que incorpora, por ejemplo, las siguientes etapas:

- (1) hacer reaccionar con un compuesto de amina adecuado de fórmula $\text{NHR}^{3\text{A}}\text{R}^{3\text{B}}$ para introducir el grupo - $\text{NR}^{3\text{A}}\text{R}^{3\text{B}}$ (mediante sustitución nucleófila del grupo saliente LG₂);
- (2) hacer reaccionar con un compuesto amina, hidroxí o mercapto adecuado de fórmula $\text{R}^{2\text{A}}\text{-AH}$ (donde A es $\text{NR}^{2\text{B}}$, O o S) (mediante sustitución nucleófila del grupo saliente LG₁); y
- (3) convertir el grupo éster en un grupo aldehído seguido de una reacción de formación de alqueno adecuada para introducir el grupo CH=CHR^1 .



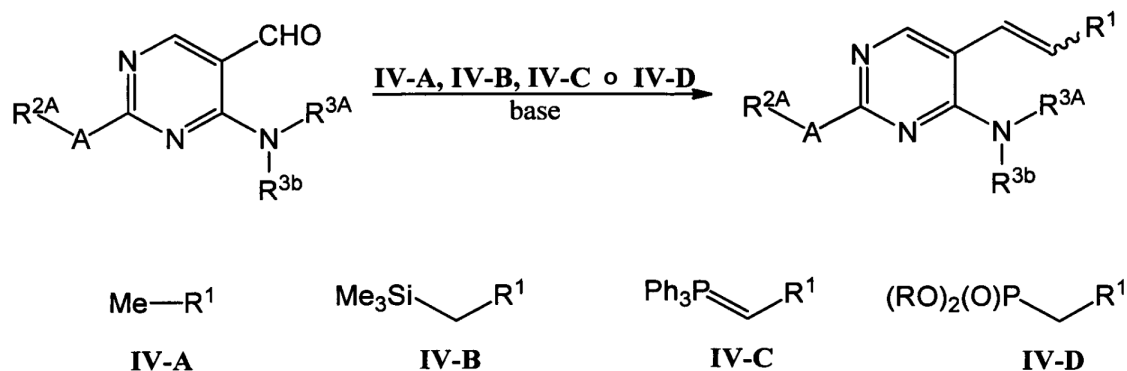
Esquema 1

Las reacciones de sustitución nucleófila realizadas para introducir los grupos $-\text{NR}^{3\text{A}}\text{R}^{3\text{B}}$, o $\text{R}^{2\text{A}}-\text{A}-$ puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar en presencia del compuesto de fórmula $\text{NHR}^{3\text{A}}\text{R}^{3\text{B}}$ o el compuesto de fórmula $\text{R}^{2\text{A}}-\text{A}-\text{H}$. La reacción de desplazamiento nucleófilo puede promoverse mediante calentamiento, o mediante la presencia de una base o ambos. Además, el desplazamiento nucleófilo por alcóxido puede promoverse por la presencia de óxido de cobre (I), mientras que el desplazamiento nucleófilo por compuestos amino puede promoverse por la presencia de un catalizador organometálico, por ejemplo, usando condiciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig.

Los compuestos de fórmula (I) o compuestos intermedios, donde A es S (es decir, un tioéter) pueden convertirse a compuestos donde A es S(O) (es decir, un sulfóxido) o S(O)₂ (es decir, una sulfona) haciendo reaccionar el tioéter con un agente oxidante adecuado en condiciones adecuadas. Los agentes oxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, compuestos de peroxiacido (por ejemplo, *m*CPBA) y peroximonosulfato potásico. Reacción en condiciones suaves en presencia de 1 equiv. del agente oxidante produce un sulfóxido, mientras que la reacción en presencia de un agente oxidante en exceso produce una sulfona.

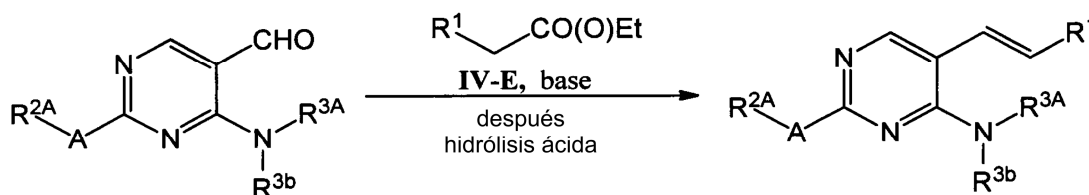
La conversión del grupo éster en un aldehído se puede realizar realizando una reducción selectiva del grupo éster a un aldehído usando un agente reductor selectivo adecuado (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio) o reduciendo el grupo éster a un alcohol primario (por ejemplo, usando hidruro de litio y aluminio), seguido de oxidación del alcohol a un aldehído (por ejemplo, usando dióxido de manganeso). Se describen otros ejemplos de reactivos adecuados para efectuar tales transformaciones, por ejemplo, en Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Ed. (Wiley 1999).

La conversión del aldehído en un alqueno se puede realizar realizando una reacción de condensación formadora de alqueno adecuada, por ejemplo como se muestra en el **Esquema 1**. Un aldehído de fórmula (III) se puede hacer reaccionar en condiciones básicas con un compuesto de fórmula (IV-A) para efectuar la formación de un enlace C=C mediante la desprotonación del compuesto de fórmula (IV-A) seguido de la reacción nucleófila del anión resultante con el aldehído, seguido de la deshidratación del intermedio resultante. En el Esquema mostrado a continuación, un grupo precursor adecuado (por ejemplo, un grupo saliente adecuado, LG_1 o LG_2 o un precursor de los mismos) puede usarse en lugar del grupo $-\text{A}-\text{R}^{2\text{A}}$ o el grupo $-\text{NR}^{3\text{A}}\text{R}^{3\text{B}}$. Además, puede incluirse un grupo funcional adecuado en el compuesto de fórmula (IV), por ejemplo, un grupo sililo (véase el compuesto **IV-B**), o un grupo fosfina o fosfonato (compuestos **IV-C** e **IV-D**) para efectuar la formación de alquenos mediante una reacción de olefinación tipo Peterson, Wittig o Wadsworth-Emmons.



Esquema 2

5 En una variante del procedimiento mostrado anteriormente, cuando R^1 es un grupo carbonilo (aldehído, cetona o ácido o éster carboxílico), la condensación se puede llevar a cabo con un derivado de ácido carboxílico seguido de descarboxilación del compuesto dicarbonílico intermedio como se ilustra en el **Esquema 3**.

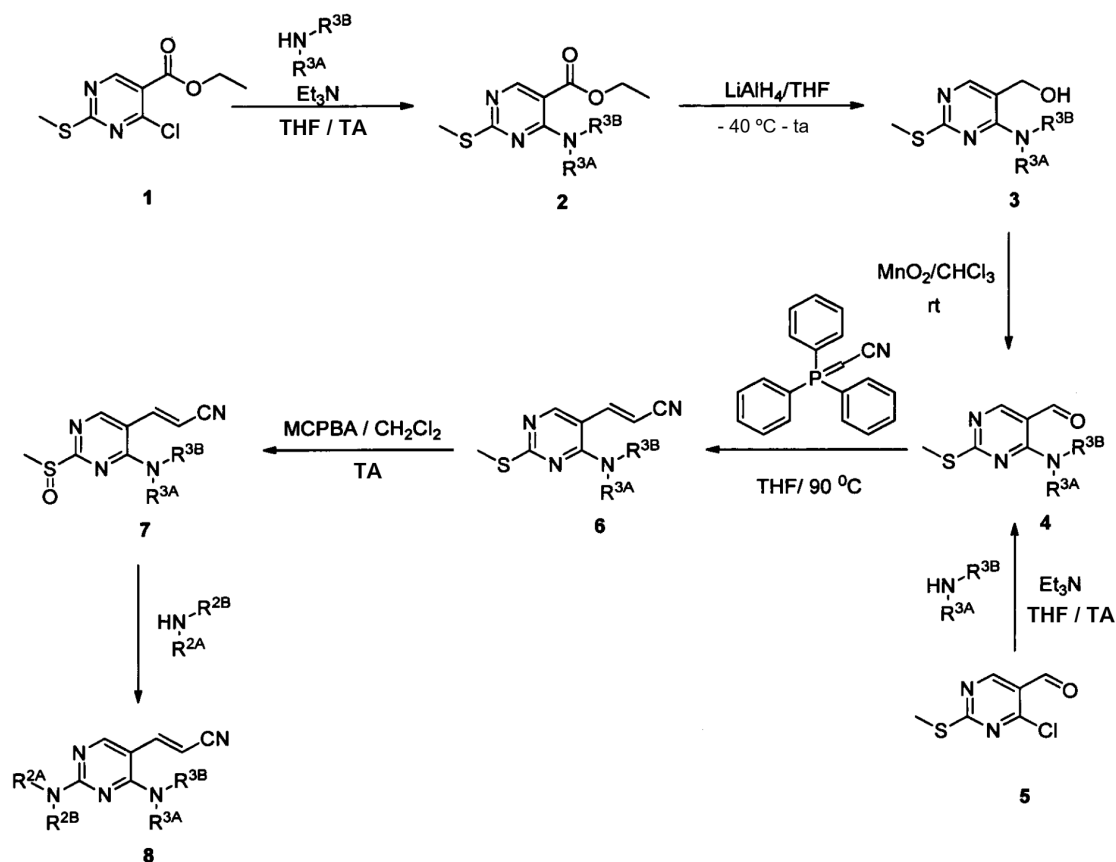


Esquema 3

10 En el **Esquema 4** a continuación, se muestra un método ilustrativo para preparar compuestos de fórmula (I) donde R^1 es CN y A es $\text{NR}^{2\text{B}}$. En la ruta sintética que se muestra en el **Esquema 4**, el compuesto conocido (1) se hace reaccionar con una amina apropiada para preparar un compuesto de fórmula (2) mediante sustitución nucleófila del grupo cloro del compuesto (1). Después, el compuesto resultante de fórmula (2) se reduce al compuesto de metanol sustituido (3), el cual después, se oxida al aldehído de fórmula (4). Como alternativa, se puede preparar un

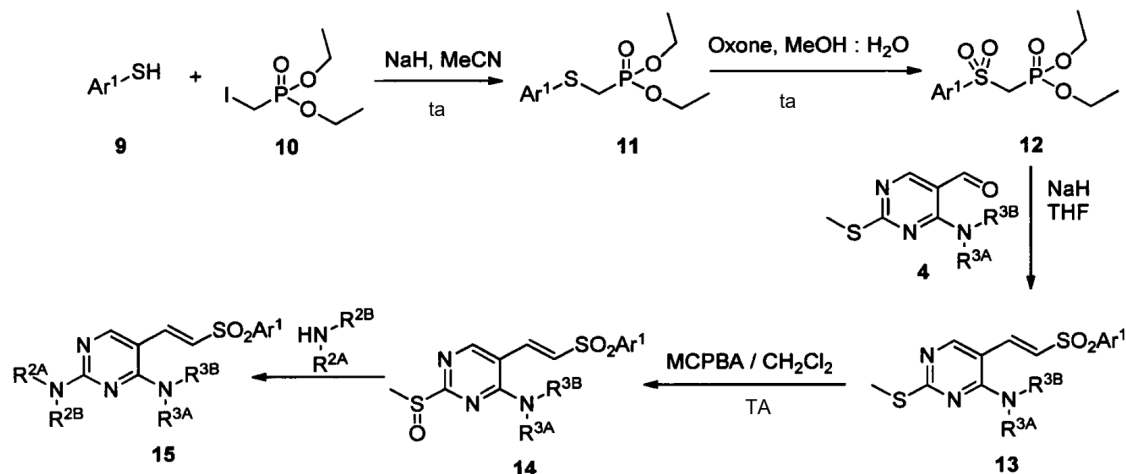
15 compuesto de fórmula (4) por nucleófilo de un aldehído adecuadamente sustituido, tal como el compuesto de fórmula (5). El compuesto de fórmula (4) se somete después a una reacción de olefinación para proporcionar el compuesto de acrilonitrilo (5). Por último, se introduce un grupo amino en la posición 2 del anillo de pirimidina activando el grupo tioéter como un grupo saliente mediante oxidación a un sulfóxido (6), permitiendo que el segundo

20 sustituyente amina se introduzca en el compuesto (7) mediante la sustitución nucleófila del grupo sulfóxido.



Esquema 4

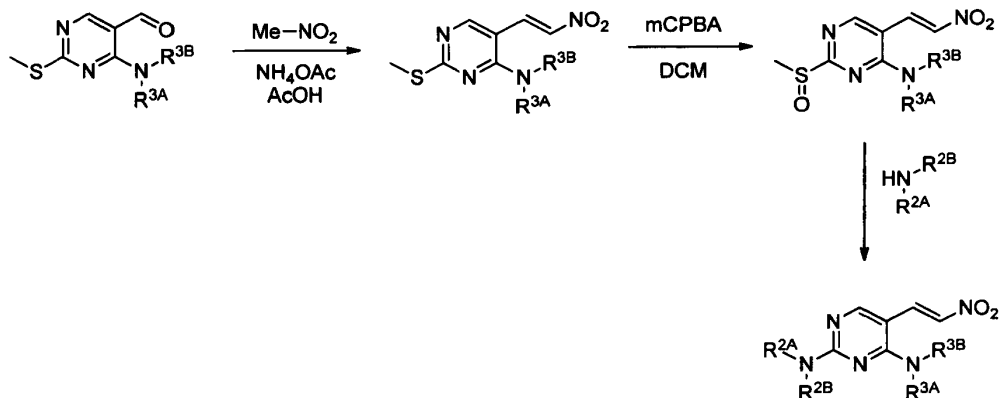
En el **Esquema 5** siguiente se muestra un método ilustrativo para preparar compuestos de fórmula (I) donde R^1 es $\text{S(O)}_2\text{Ar}^1$ y A es $\text{NR}^{2\text{B}}$. En la ruta sintética que se muestra en el **Esquema 5**, el tiol (9) se hace reaccionar con el compuesto conocido (10) para preparar un compuesto de fórmula (11) mediante sustitución nucleófila del grupo yodo del compuesto (10). El compuesto resultante de fórmula (11) se oxida después compuesto de sulfona de fórmula (12), el cual después se hace reaccionar con un aldehído de fórmula (4) en una reacción de olefinación para proporcionar el compuesto de sulfona vinílico (13). Por último, se introduce el grupo amino en la posición 2 del anillo como se describe anteriormente activando el grupo tioéter como un grupo saliente mediante oxidación a un sulfóxido (14), permitiendo que el segundo sustituyente amina se introduzca en el compuesto (15) mediante la sustitución nucleófila del grupo sulfóxido. Pueden usarse esquemas análogos para introducir otros grupos de fórmula $\text{S(O)}_k\text{Ar}^1$ o $\text{S(O)}_k(\text{alquilen C}_{1-6})\text{Ar}^1$.



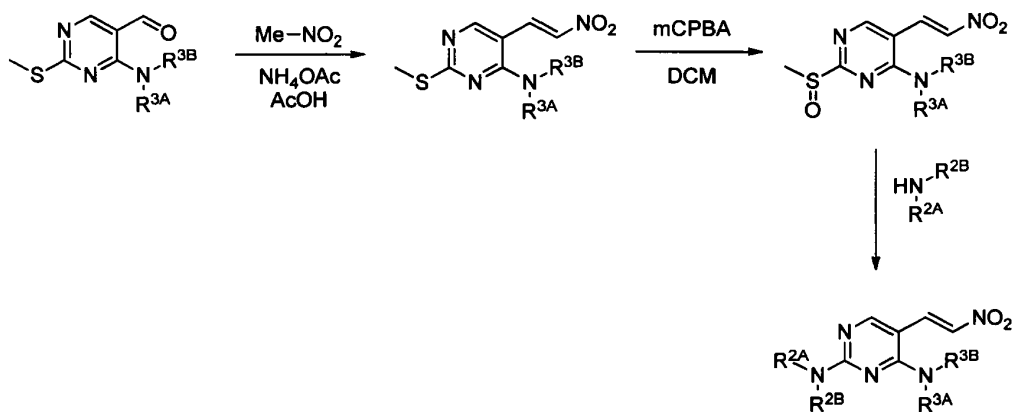
Esquema 5

Los esquemas que se pueden usar para preparar otros compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se muestran en los **Esquemas 6 a 11** a continuación:

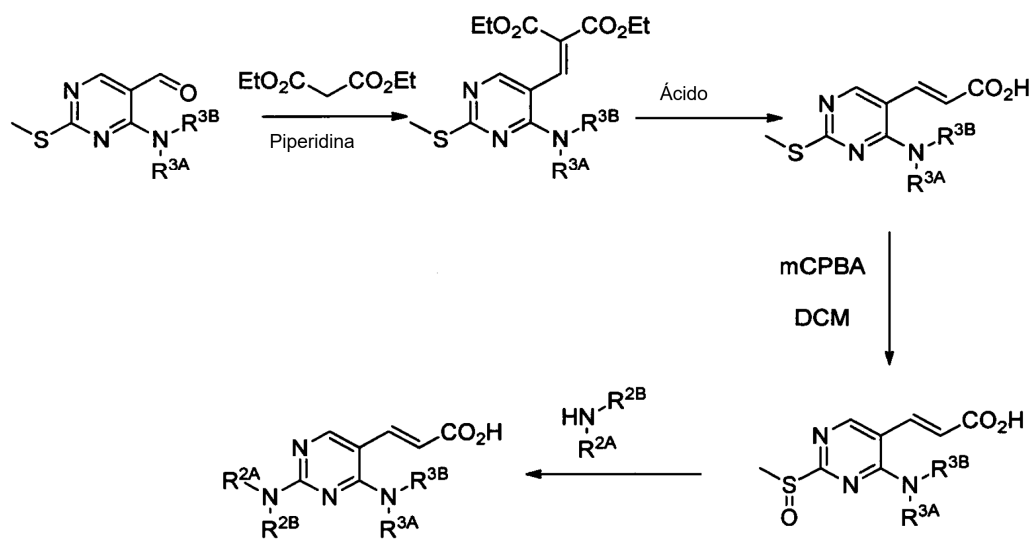
5



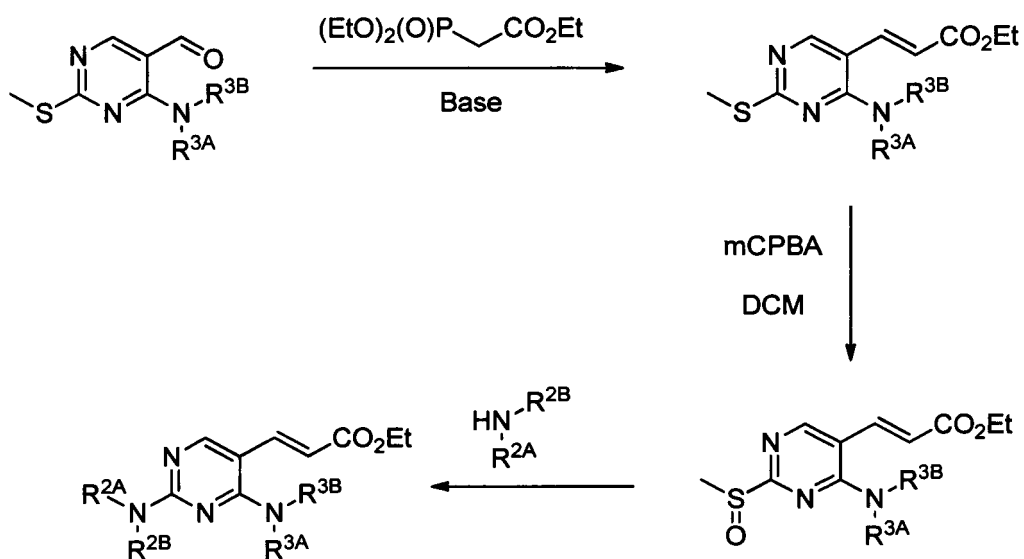
Esquema 6



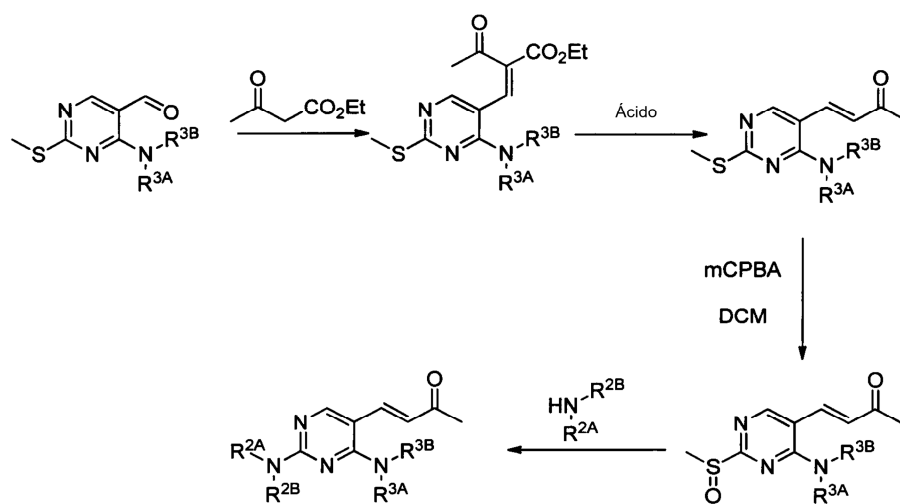
Esquema 7



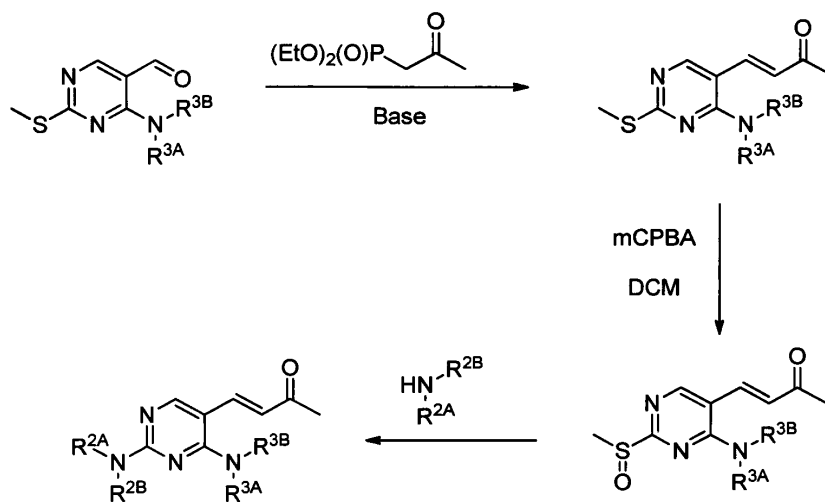
Esquema 8



Esquema 9



Esquema 10



Esquema 11

Los métodos anteriores pueden proporcionar predominantemente el estereoisómero (**E**), predominantemente el estereoisómero (**Z**), o una mezcla de estereoisómeros. Los isómeros geométricos se pueden separar, interconvertir o equilibrar mediante métodos conocidos por un experto en la materia. En general, el isómero (**E**) es más estable y el producto principal en las reacciones de formación de alquenos que están bajo control termodinámico. Los métodos para la síntesis estereoselectiva de (**Z**)-alquenos son revisados por Siau *et al.*, Top. Curr. Chem., 2012, 327, 33-58. Para métodos adicionales de preparación de (**Z**)-alquenos, véase Still *et al.*, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 4405-08 y Messik *et al.*, Synthesis, 2013, 45(2), 167-170.

Los materiales de partida, reactivos e intermedios cuya síntesis no se describe en el presente documento están disponibles comercialmente, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la materia.

Un experto en la materia apreciará que los procesos descritos no son el medio exclusivo por el cual los compuestos de la invención pueden sintetizarse y que está disponible un amplio repertorio de reacciones orgánicas sintéticas para ser potencialmente empleadas en la síntesis de compuestos de la invención. El experto en la materia sabe cómo seleccionar e implementar rutas sintéticas apropiadas. Los métodos sintéticos adecuados pueden identificarse por referencia a la bibliografía, que incluyen fuentes de referencia, tales como Comprehensive Organic Synthesis, Ed. B. M. Trost y I. Fleming (Pergamon Press, 1991), Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Ed. A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn and C. W. Rees (Pergamon Press, 1996), Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, Ed. A. R. Katritzky and R. J. K. Taylor (Editor) (Elsevier, 2ª Edición, 2004), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Ed. A. R. Katritzky and C. W. Rees (Pergamon Press, 1984) y Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven (Pergamon Press, 1996).

IV. Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos descritos en este documento se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas, en el que un principio activo se combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El principio activo en tales formulaciones puede comprender de 0,1 a 99,99 por ciento en peso. "Vehículo farmacéuticamente aceptable" significa cualquier vehículo, diluyente o excipiente que sea compatible con los demás ingredientes de la formulación y no sea perjudicial para el receptor.

Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar mediante una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y sobre la zona que se va a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo la administración transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluidas la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en la forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizadores, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

La presente divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto tal como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos (excipientes) farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al preparar las composiciones descritas en el presente documento, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobrecito, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Al preparar una formulación, se puede moler un compuesto activo para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si un compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si un compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden triturar usando procedimientos de trituration

conocidos tales como trituración en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la Sol. Internacional N.º WO 2002/000196.

5 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como el talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular para proporcionar la liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

15 Las composiciones se pueden formular en forma de dosis unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del principio activo. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

25 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye composiciones que contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25, de aproximadamente 25 a aproximadamente 30, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40, de aproximadamente 40 a aproximadamente 45, o de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 mg del principio activo.

30 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye composiciones que contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 100, de aproximadamente 100 a aproximadamente 150, de aproximadamente 150 a aproximadamente 200, de aproximadamente 200 a aproximadamente 250, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400, o de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg del principio activo.

40 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg del principio activo. Un experto en la materia apreciará que esto incluye composiciones que contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 550, de aproximadamente 550 a aproximadamente 600, de aproximadamente 600 a aproximadamente 650, de aproximadamente 650 a aproximadamente 700, de aproximadamente 700 a aproximadamente 750, de aproximadamente 750 a aproximadamente 800, de aproximadamente 800 a aproximadamente 850, de aproximadamente 850 a aproximadamente 900, de aproximadamente 900 a aproximadamente 950, o de aproximadamente 950 a aproximadamente 1000 mg del principio activo.

Se pueden usar dosis similares de los compuestos descritos en el presente documento en los métodos y usos descritos a continuación.

50 El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado la determinará un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

55 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto tal como se describe en el presente documento. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa típicamente de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo.

65 Los comprimidos o píldoras descritas en el presente documento se pueden revestir o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido

o píldora puede comprender una dosis interna y un componente de dosis externa, este último en forma de recubrimiento sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo

5 tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar los compuestos y composiciones descritos en el presente documento para su administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados

10 adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones farmacéuticamente aceptables, disolventes acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden

15 contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables como se describe en los documentos citados anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede

20 conectar a una mascarilla, tent o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o en polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas realizaciones, las

25 pomadas pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados entre, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilen alquiléter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de PEG-glicerina y alcohol cetilestearílico. Los geles se pueden formular con alcohol isopropílico y agua, convenientemente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo,

30 glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente el 0,1, al menos aproximadamente el 0,25, al menos aproximadamente el 0,5, al menos aproximadamente el 1, al menos aproximadamente el 2, o al menos aproximadamente el 5 % en peso del compuesto tal como se describe en el presente documento. Las formulaciones tópicas se pueden envasar adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento

35 de la indicación seleccionada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, del propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, del estado del paciente, de la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente

40 que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se esté tratando, así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales o se

45 pueden esterilizar por filtración. Las soluciones acuosas se pueden envasar para su uso tal cual, o se pueden liofilizar, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos estará normalmente entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9 y lo más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizantes

50 anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y la afección del

55 paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores, incluida la dosis, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos tal como se describen en el presente documento se pueden proporcionar en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en p/v del compuesto para la administración parenteral.

60 Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, del estado de salud general del paciente en particular, de la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, de la formulación del excipiente y de su vía de administración. Las

65 dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de las curvas dosis-respuesta obtenidas de sistemas de ensayo *in vitro* o con modelos animales.

V. Métodos de uso

En el presente documento se proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de sus realizaciones para tratar un trastorno proliferativo celular en un paciente. El uso incluye la administración al paciente.

Un "trastorno de proliferación celular" significa un trastorno en el que el cuerpo produce células a una velocidad atípicamente acelerada. La expresión "trastorno proliferativo dependiente de quinasa" se refiere a un trastorno proliferativo en el que la proliferación celular anómalamente alta es impulsada por la expresión de una proteína quinasa.

Un trastorno proliferativo celular puede incluir cáncer. Los ejemplos no limitantes de cánceres incluyen cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de cuello de útero, cáncer gastrointestinal, cáncer urogenital, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de piel y cáncer de testículo.

De manera más particular, los cánceres que pueden ser tratados con el compuesto, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

1) Cánceres de mama, incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama ER⁺, cáncer de mama ER⁻, cáncer de mama her2⁺, cáncer de mama her2⁻, tumores del estroma tales como fibroadenomas, tumores phyllodes y sarcomas y tumores epiteliales tales como papilomas de conductos grandes; carcinomas de mama incluyendo carcinoma *in situ* (no invasivo) que incluye carcinoma ductal *in situ* (incluida la enfermedad de Paget) y carcinoma lobulillar *in situ*, y carcinoma invasivo (infiltrante) que incluye, aunque no de forma limitativa, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma medular, carcinoma coloide (mucinoso), carcinoma tubular y carcinoma papilar invasivo; y neoplasias malignas diversas. Otros ejemplos de cánceres de mama pueden incluir luminal A, luminal B, basal A, basal B y cáncer de mama triple negativo, que es receptor de estrógeno negativo (ER⁻), receptor de progesterona negativo y her2 negativo (her2⁻). En algunas realizaciones, el cáncer de mama puede tener una puntuación de Oncotype de alto riesgo.

2) Cánceres cardíacos, incluyendo, por ejemplo, sarcoma, por ejemplo, angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y liposarcoma; mixoma; rabdomioma; fibroma; lipoma y teratoma.

3) Cánceres de pulmón, incluyendo, por ejemplo, carcinoma broncogénico, por ejemplo, célula escamosa, microcítico indiferenciado, no microcítico indiferenciado y adenocarcinoma; carcinoma alveolar y bronquiolar; adenoma bronquial; sarcoma; linfoma; hamartoma condromatoso; y mesotelioma.

4) Cáncer gastrointestinal, incluyendo, por ejemplo, cánceres del esófago, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y linfoma; cánceres de estómago, por ejemplo, carcinoma, linfoma y leiomiomasarcoma; cánceres de páncreas, por ejemplo, adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides y vipoma; cánceres del intestino delgado, por ejemplo, adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma y fibroma; cánceres del intestino grueso, por ejemplo, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma y leiomioma.

5) Cánceres del tracto genitourinario, incluyendo, por ejemplo, cánceres de riñón, por ejemplo, adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma y leucemia; cánceres de vejiga y uretra, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición y adenocarcinoma; cánceres de próstata, por ejemplo, adenocarcinoma y sarcoma; cáncer de testículo, por ejemplo, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos y lipoma.

6) Cánceres de hígado, incluyendo, por ejemplo, hepatoma, por ejemplo, carcinoma hepatocelular; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; adenoma hepatocelular; y hemangioma.

7) Cánceres de huesos, incluyendo, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma maligno de tumor de células gigantes, osteoccondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

8) Cánceres del sistema nervioso, incluyendo, por ejemplo, cánceres de cráneo, por ejemplo, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma y osteítis deformante; cánceres de las meninges, por ejemplo, meningioma, meningiosarcoma y gliomatosis; cánceres del cerebro, por ejemplo, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma y tumores congénitos; y cánceres de la médula espinal, por ejemplo, neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma.

9) Cánceres ginecológicos, incluyendo, por ejemplo, cánceres de útero, por ejemplo, carcinoma de endometrio; cánceres de cuello uterino, por ejemplo, carcinoma de cuello uterino y displasia de cuello uterino pretumoral; cánceres de los ovarios, por ejemplo, carcinoma de ovario, incluyendo cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado, tumores de células tecales de la granulosa, tumores de células de Sertoli Leydig, disgerminoma y teratoma maligno; cánceres de la vulva, por ejemplo, carcinoma de

células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma y melanoma; cánceres de la vagina, por ejemplo, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide y rhabdomyosarcoma embrionario; y cánceres de las trompas de Falopio, por ejemplo, carcinoma.

10) Cánceres hematológicos, incluyendo, por ejemplo, cánceres de la sangre, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno) y macroglobulinemia de Waldenström.

11) Cánceres de piel, incluyendo, por ejemplo, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides y psoriasis.

12) Cánceres de la glándula suprarrenal, incluyendo, por ejemplo, neuroblastoma.

13) Cánceres de páncreas, incluyendo, por ejemplo, cánceres de páncreas exocrinos como adenocarcinomas (M8140/3), carcinomas adenoescamosos, carcinoma de células en anillo de sello, carcinomas hepatoides, carcinomas coloides, carcinomas indiferenciados y carcinomas indiferenciados con células gigantes de tipo osteoclastos; y tumores pancreáticos exocrinos.

Los cánceres pueden ser tumores sólidos que pueden ser metastásicos o no. Los cánceres también pueden ocurrir, como en la leucemia, como tejido difuso. Por lo tanto, el término "célula tumoral", tal como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por cualquiera de los trastornos identificados anteriormente.

El tratamiento del cáncer con un compuesto de fórmula (I) se puede combinar con los métodos existentes para tratar el cáncer, por ejemplo, por quimioterapia, irradiación o cirugía (por ejemplo, ooforectomía). Se puede administrar un compuesto de fórmula (I) antes, durante o después de otro agente o tratamiento contra el cáncer.

Un trastorno proliferativo celular también puede incluir hemangiomatosis en recién nacidos, esclerosis múltiple secundaria progresiva, enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, formación de queloides, enfermedad de Paget del hueso, enfermedad fibroquística de la mama, fibromas uterinos, enfermedad de Peyronie, enfermedad de Dupuytren, restenosis y cirrosis.

También se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I) para tratar un trastorno neurológico en un paciente. El uso comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se describe en el presente documento o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un trastorno neurológico puede incluir la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, autismo, enuresis, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), hipoxia, hipoglucemia, epilepsia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular e isquemia asociada con accidente cerebrovascular, paropatía neural, enfermedades de las neuronas motoras, aplastamiento ciático y neuropatía periférica.

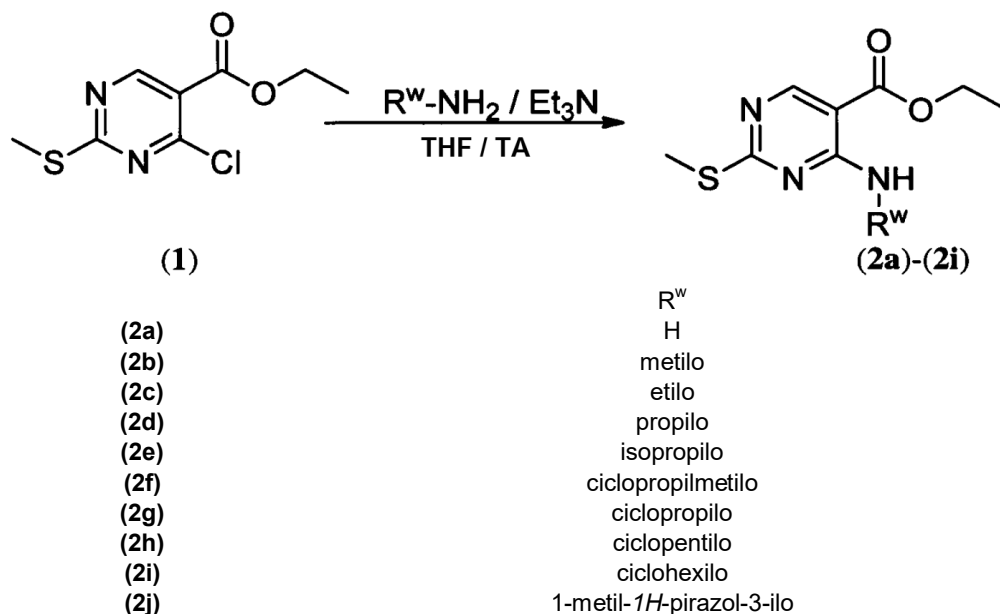
El tratamiento de los trastornos tal como se describe en el presente documento se puede lograr mediante la inhibición de una o más quinasas, por ejemplo, ABL1, ABL2/ARG, PIK3- α , PIK3- β , PIK3- γ , PIK3- δ , c-Src, Fgr y RIPK2 y mutantes de las mismas. En algunas realizaciones, la quinasa se selecciona de ABL1 y PIK3- α . Por consiguiente, en el presente documento se proporciona un método para inhibir una o más quinasas en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, los usos descritos en el presente documento se pueden utilizar *in vitro*, por ejemplo, inhibir una o más quinasas en una célula, inhibir la proliferación celular de células cancerosas, inducir la muerte celular de las células cancerosas e inducir la apoptosis de las células cancerosas. Tales métodos *in vitro* se pueden realizar poniendo en contacto una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los usos de tales métodos *in vitro* incluyen, pero sin limitación, el uso en un ensayo de selección (por ejemplo, en el que el compuesto se usa como control positivo o estándar en comparación con compuestos de actividad o potencia desconocidas para inhibir la actividad quinasa).

Ejemplos

Procedimiento General A. Preparación de compuestos de éster etílico del ácido 4-alquilamino-2-metilsulfanilpirimidin-5-carboxílico (2a-i)

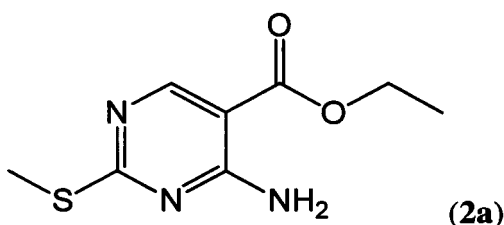
Se prepararon los compuestos intermedios (2a)-(2j) mediante el procedimiento descrito a continuación y se ilustran en el Esquema 12.



Esquema 12

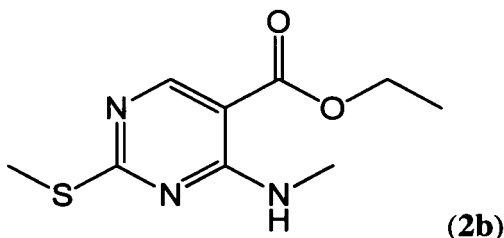
Se disolvió éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (1) (1 equiv.) en THF, a la cual se le añadieron trietilamina (3 equiv.) alquil amina (1,1 equiv.) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Las sales precipitadas se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico, después se secó sobre Na_2SO_4 . Las sales se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto.

Preparación 1. Éster etílico del ácido 4-amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (2a)



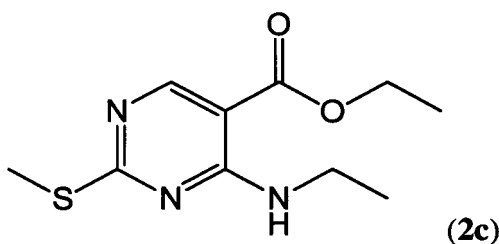
Comenzando a partir del éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (1) e hidróxido de amonio, se obtuvo (2a) con un rendimiento del 90 % usando el método descrito en el Procedimiento General A. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,25 (t, OCH_2CH_3 , 3H), 2,45 (s, S-CH_3 , 3H), 4,30 (c, OCH_2CH_3 , 2H), 8,10 (s a, NH_2 , 2H), 8,58 (s, Ar-H, 1H).

Preparación 2. Éster etílico del ácido 4-metilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (2b)



Comenzando a partir del éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (1) y metilamina, se obtuvo el compuesto (2b) con un rendimiento del 85 % usando el método descrito en el Procedimiento General A. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,25 (t, OCH_2CH_3 , 3H), 3,12 (d, NH-CH_3 , 3H), 2,50 (s, S-CH_3 , 3H), 4,28 (c, OCH_2CH_3 , 2H), 8,90 (s a, NH, H), 8,55 (s, Ar-H, 1H).

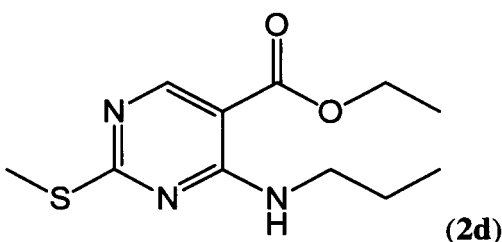
Preparación 3. Éster etílico del ácido 4-etilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (2c)



Comenzando a partir de éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (1) y etilamina, se obtuvo el compuesto **(2c)** con un rendimiento del 85 % usando el método descrito en el Procedimiento General A.

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,24 (t, NHCH_2CH_3 , 3H), 1,29 (t, OCH_2CH_3 , 3H), 2,45 (s, S-CH_3 , 3H), 3,54-3,50 (m, NHCH_2CH_3 , 2H), 4,30 (c, OCH_2CH_3 , 2H), 8,10 (s a, NH , 1H), 8,65 (s, Ar-H , 1H).

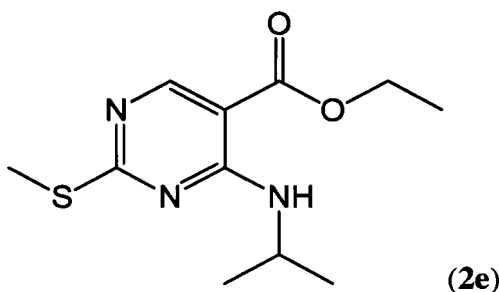
Preparación 4. Éster etílico del ácido 4-propilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (2d)



Comenzando a partir de éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (1) y propilamina, se obtuvo el compuesto **(2d)** con un rendimiento del 89 % usando el método descrito en el Procedimiento General A.

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,00 (t, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3H), 1,35 (t, OCH_2CH_3 , 3H), 1,70-1,60 (m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2H), 2,42 (s, S-CH_3 , 3H), 3,58-3,44 (m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2H), 4,25 (c, OCH_2CH_3 , 2H), 8,26 (s a, NH , 1H), 8,60 (s, Ar-H , 1H).

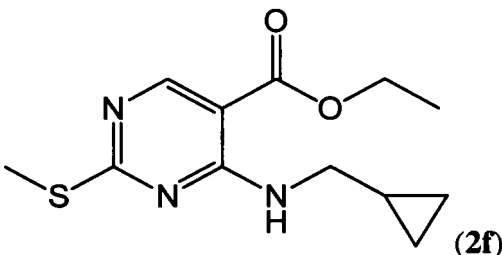
Preparación 5. Éster etílico del ácido 4-isopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (2e)



Comenzando a partir del éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (1) y isopropil amina, se obtuvo el compuesto **(2e)** con un rendimiento del 87 % usando el método descrito en el Procedimiento General A.

25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,19 (d, CH-CH_3 , 6H), 1,29 (t, OCH_2CH_3 , 3H), 2,45 (s, S-CH_3 , 3H), 4,06 (c, OCH_2CH_3 , 2H), 4,37-4,305 (m, CH-CH_3 , 1H), 8,05 (s a, NH , 1H), 8,5 (s, Ar-H , 1H).

Preparación 6. Éster etílico del ácido 4-(ciclopropilmetilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (2f)

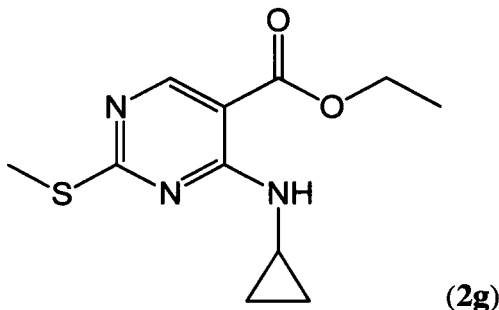


Comenzando a partir éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (1) y ciclopropil metil amina, se obtuvo el compuesto **(2f)** con un rendimiento del 90 % usando el método descrito en el Procedimiento General A.

30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 0,56-0,55 (m, CH_2 , 2H), 0,60-0,58 (m, CH_2 , 2H), 1,14-1,10 (m, CH-Ciclopropilo , 1H),

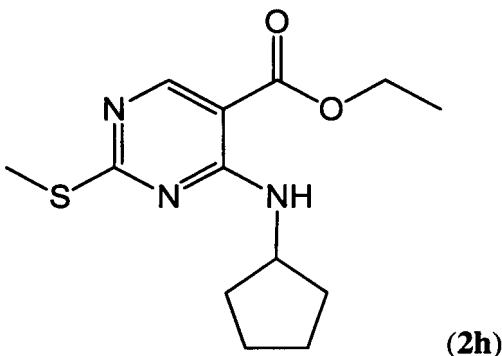
1,40 (t, OCH_2CH_3 , 3H), 2,53 (s, S-CH_3 , 3H), 3,43-3,39 (m, $\text{CH}_2\text{-NH}$, 2H), 4,33 (c, OCH_2CH_3 , 2H), 8,33 (s a, NH , 1H), 8,63 (s, Ar-H , 1H).

Preparación 7. Éster etílico del ácido 4-ciclopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (2g)



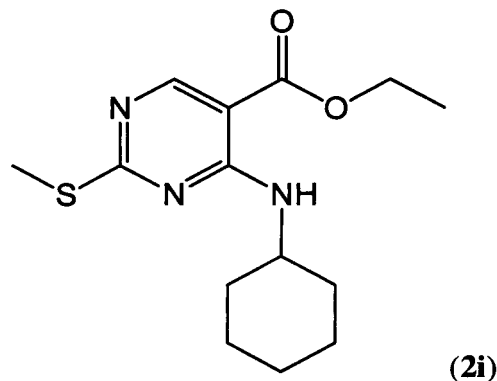
Comenzando a partir éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (**1**) y ciclopropil amina, se obtuvo el compuesto (**2 g**) con un rendimiento del 86 % usando el método descrito en el Procedimiento General A. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 0,63-0,61 (m, CH_2 , 2H), 0,89-0,84 (m, CH_2 , 2H), 1,40 (t, OCH_2CH_3 , 3H), 2,58 (s, S-CH_3 , 3H), 3,01-2,95 (m, CH-Ciclopropilo , 1H), 4,32 (c, OCH_2CH_3 , 2H), 8,24 (s a, NH , 1H), 8,63 (s, Ar-H , 1H).

Preparación 8. Éster etílico del ácido 4-ciclopentilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (2h)



Comenzando a partir éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (**1**) y ciclopentil amina, se obtuvo el compuesto (**2h**) con un rendimiento del 90 % usando el método descrito en el Procedimiento General A. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,35 (t, OCH_2CH_3 , 3H), 1,50-1,79 (m, 3CH_2 , 6H), 2,52 (s, S-CH_3 , 3H), 2,00-2,10 (m, CH_2 , 2H), 4,49-4,54 (m, NH-CH , 1H), 4,30 (c, OCH_2CH_3 , 2H), 8,25 (s a, NH , 1H), 8,60 (s, Ar-H , 1H).

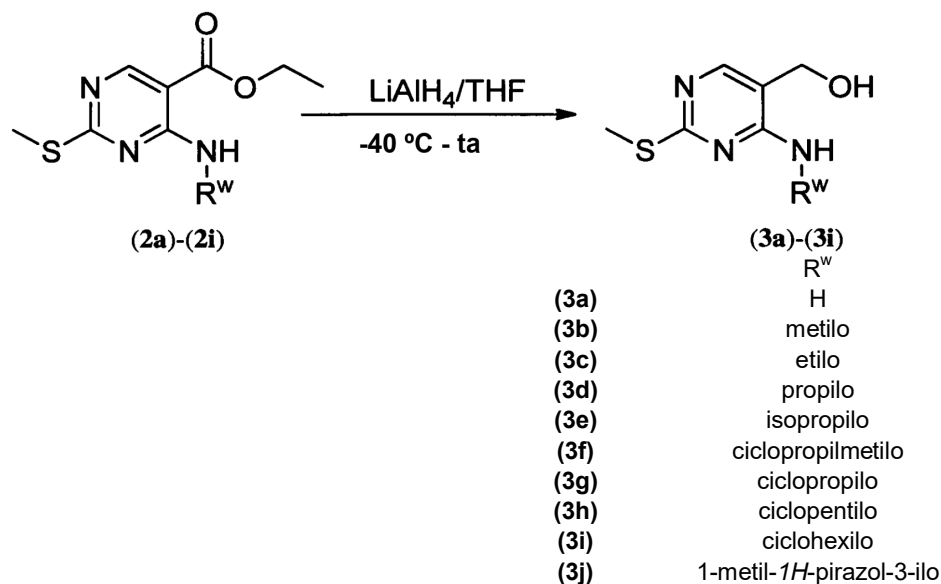
Preparación 9. Éster etílico del ácido 4-ciclohexilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (2i)



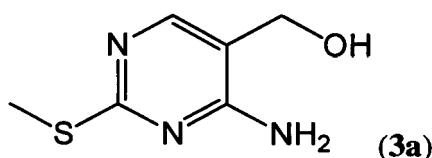
Comenzando a partir éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (**1**) y ciclohexil amina, se obtuvo el compuesto (**2i**) con un rendimiento del 85 % usando el método descrito en el Procedimiento General A. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,30-1,41 (m, 2CH_2 & OCH_2CH_3 , 7H), 1,59-1,64 (m, CH_2 , 2H), 1,73-1,81 (m, CH_2 , 2H), 1,94-2,27 (m, 2H), 2,51 (s, S-CH_3 , 3H), 4,09-4,14 (m, NH-CH , 1H), 4,30 (c, OCH_2CH_3 , 2H), 8,22 (s a, NH , 1H), 8,60 (s, Ar-H , 1H).

Procedimiento General B. Preparación de compuestos de [4-alkilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]metanol (3a)-(3i)

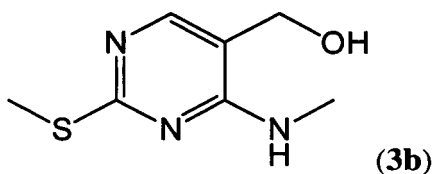
se prepararon los compuestos intermedios (3a)-(3j) mediante el procedimiento descrito a continuación y se ilustran en el Esquema 13.

**Esquema 13**

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (1,5 equiv.) en THF en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió con hielo seco. El compuesto (2) (1 equiv.) se disolvió en THF y se añadió gota a gota a la solución enfriada manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -20 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml), NaOH al 15 % (10 ml) y después, agua adicional (15 ml). El sólido de color blanco que precipitó, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo.

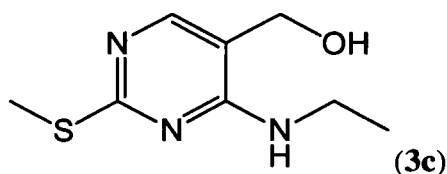
Preparación 10. [4-Amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]metanol (3a)

Comenzando a partir del compuesto (2a), se obtuvo el 95 % del compuesto (3a) con un rendimiento del 95 % usando el método descrito en el Procedimiento General B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ 2,56 (s, S-CH₃, 3H), 4,25 (s, CH₂OH, 2H), 5,30 (s a, OH, 1H), 6,70 (s a, NH₂, 2H), 7,85 (s, Ar-H, 1H).

Preparación 11. [4-Metilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]metanol (3b)

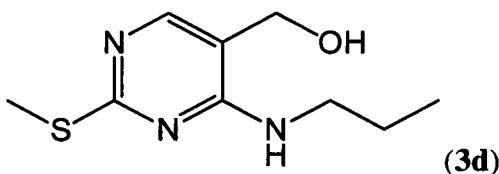
Comenzando a partir del compuesto (2b), se obtuvo el compuesto (3b) con un rendimiento del 93 % usando el método descrito en el Procedimiento General B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ 2,55 (s, S-CH₃, 3H), 3,0 (d, N-CH₃, 3H), 4,24 (s, CH₂OH, 2H), 6,70 (s a, NH, 1H), 7,92 (s, Ar-H, 1H).

Preparación 12. [4-Etilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]metanol (3c)



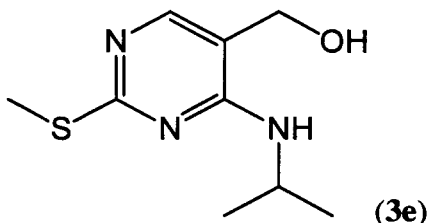
Comenzando a partir del compuesto (**2c**), se obtuvo el compuesto (**3c**) con un rendimiento del 95 % usando el método descrito en el Procedimiento General B. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,26 (t, NHCH_2CH_3 , 3H), 2,51 (s, S- CH_3 , 3H), 3,52-2,48 (m, NHCH_2CH_3 , 2H), 4,49 (s, CH_2OH , 2H), 4,65 (s a, OH, 1H), 5,90 (s a, NH, 1H), 7,62 (s, Ar-H, 1H).

Preparación 13. [4-Propilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]metanol (3d)



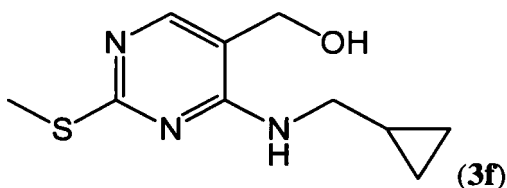
Comenzando a partir del compuesto (**2d**), se obtuvo el compuesto (**3d**) con un rendimiento del 95 % usando el método descrito en el Procedimiento General B. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 0,97 (t, CH_2CH_3 , 3H), 1,55-1,68 (m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2H), 2,49 (s, S- CH_3 , 3H), 3,42 (c, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2H), 4,48 (s, CH_2OH , 2H), 6,00 (s a, NH, 1H), 7,58 (s, Ar-H, 1H).

Preparación 14. [4-Isopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]metanol (3e)



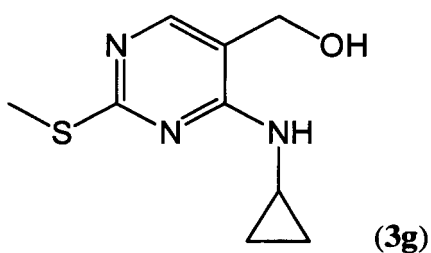
Comenzando a partir del compuesto (**2e**), se obtuvo el compuesto (**3e**) con un rendimiento del 95 % usando el método descrito en el Procedimiento General B. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,27 (d, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$, 6H), 2,50 (s, S- CH_3 , 3H), 4,38-4,31 (m, $\text{CH}-\text{CH}_3$, 2), 4,46 (s, CH_2OH , 2H), 5,80 (s a, NH, 1H), 7,57 (s, Ar-H, 1H).

Preparación 15. [4-(Ciclopropilmetil)amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]metanol (3f)



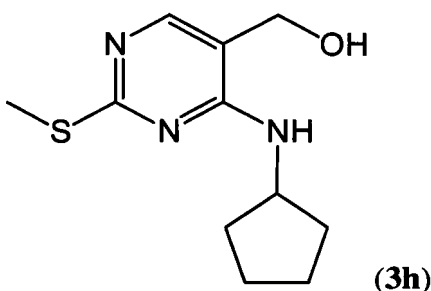
Comenzando a partir del compuesto (**2f**), se obtuvo el compuesto (**3f**) con un rendimiento del 92 % usando el método descrito en el Procedimiento General B. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 0,03-0,015 (m, CH_2 , 2H), 0,31-0,28 (m, CH_2 , 2H), 0,87-0,82 (m, CH -Ciclopropilo, 1H), 2,25 (s, S- CH_3 , 3H), 3,12-3,08 (m, CH_2 -NH, 2H), 4,25 (s, CH_2OH , 2H), 5,88 (s a, NH, 1H), 7,31 (s, Ar-H, 1H).

Preparación 16. [4-Ciclopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]metanol (3g)



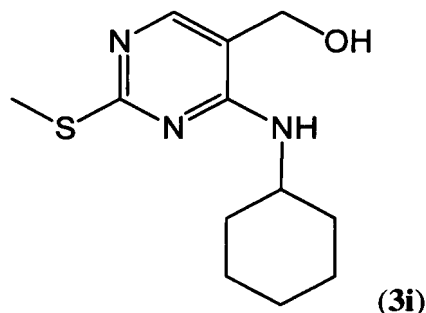
Comenzando a partir del compuesto **(2g)**, se obtuvo el compuesto **(3g)** con un rendimiento del 90 % usando el método descrito en el Procedimiento General B. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 0,67-0,65 (m, CH_2 , 2H), 0,90-0,86 (m, CH_2 , 2H), 2,55 (s, S- CH_3 , 3H), 3,01-2,95 (m, CH -Ciclopropilo, 1H), 4,28 (s, CH_2OH , 1H), 8,50 (s a, NH, 1H), 8,67 (s, Ar-H, 1H).

Preparación 17. [4-Ciclopentilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]metanol (3h)



Comenzando a partir del compuesto **(2h)**, se obtuvo el compuesto **(3h)** con un rendimiento del 90 % usando el método descrito en el Procedimiento General B. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,40-1,49 (m, CH_2 , 2H), 1,62-1,78 (m, 2CH_2 , 4H), 2,00-2,15 (m, CH_2 , 2H), 2,50 (s, S- CH_3 , 3H), 4,45-4,50 (m, CH -ciclopentilo, 1H), 4,52 (s, CH_2OH , 2H), 5,80 (s a, NH, 1H), 7,65 (s, Ar-H, 1H).

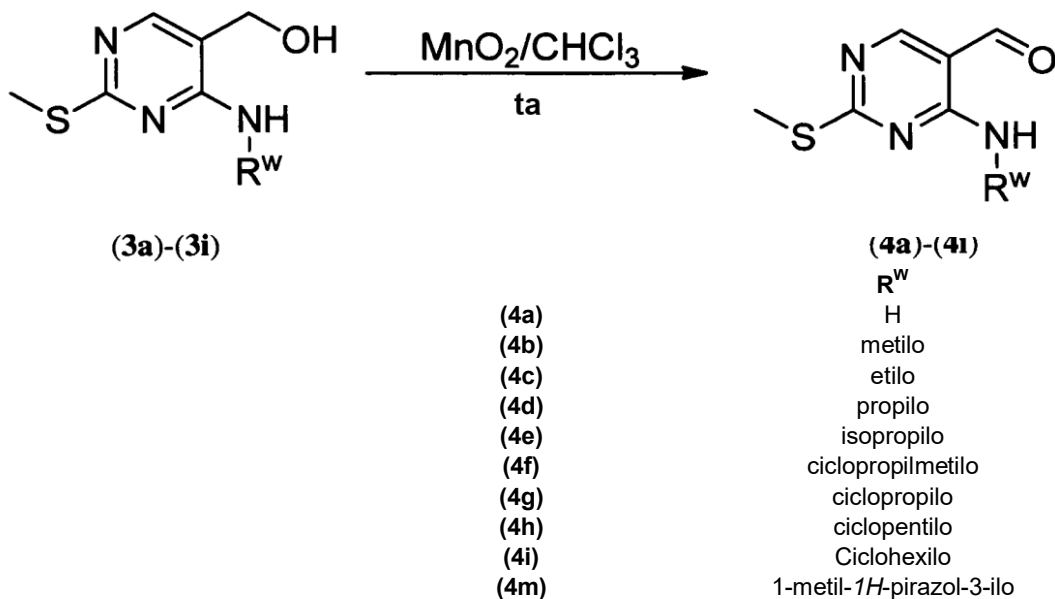
Preparación 18. [4-Ciclohexilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]metanol (3i)



Comenzando a partir del compuesto **(2i)**, se obtuvo el compuesto **(3i)** con un rendimiento del 90 % usando el método descrito en el Procedimiento General B. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,24-1,43 (m, 2CH_2 , 4H), 1,61-1,78 (m, 2CH_2 , 4H), 1,99-2,08 (m, CH_2 , 2H), 2,51 (s, S- CH_3 , 3H), 3,95-4,08 (m, CH -Ciclohexilo, 1H), 4,45 (s, CH_2OH , 2H), 5,8 (s a, NH, 1H), 7,59 (s, Ar-H, 1H).

Procedimiento General C. Preparación de compuestos de 4-alquilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxaldehído (4a)-(4i)

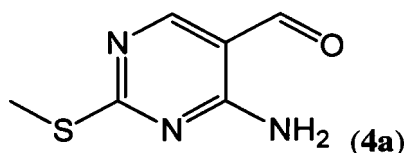
Los compuestos intermedios **(4a)-(4i)** y **(4m)** se prepararon mediante el procedimiento descrito a continuación y se ilustran en el **Esquema 14**.



Esquema 14

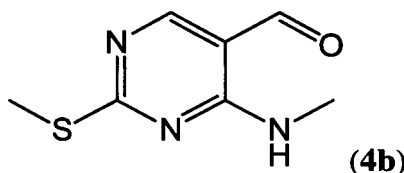
El compuesto (3) (1 equiv.) se disolvió en cloroformo al cual se añadió MnO₂ (6 equiv.). La suspensión resultante se agitó durante una noche, se añadió una porción adicional de MnO₂ (1,5 equiv.) y se continuó la agitación durante a un adicional de 12 h. Los sólidos se retiraron por filtración a través de un lecho de tierras diatomeas, el cual se lavó con cloroformo adicional. El cloroformo se evaporó al vacío para obtener el producto (4).

Preparación 19. 4-Amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído (4a)



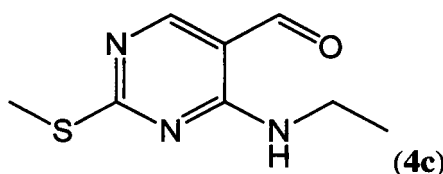
Comenzando a partir del compuesto (3a), se obtuvo el compuesto (4a) con un rendimiento del 72 % usando el método descrito en el Procedimiento General C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 2,55 (s, S-CH₃, 3H), 5,74 (s a, NH, 1H), 8,20 (s a, NH, 1H), 8,45 (s, Ar-H, 1H), 9,80 (s, HC=O, 1H).

Preparación 20. 4-Metilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído (4b)



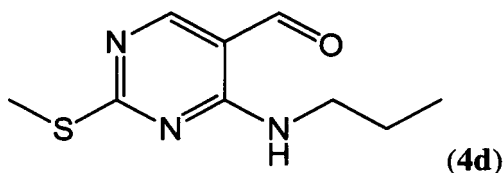
Comenzando a partir del compuesto (3b), se obtuvo el compuesto (4b) con un rendimiento del 75 % usando el método descrito en el Procedimiento General C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 2,55 (s, S-CH₃, 3H), 3,05 (d, N-CH₃, 3H), 7,90 (s a, NH, 1H), 8,42 (s, Ar-H, 1H), 9,69 (s, HC=O, 1H).

Preparación 21. 4-Etilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído (4c)



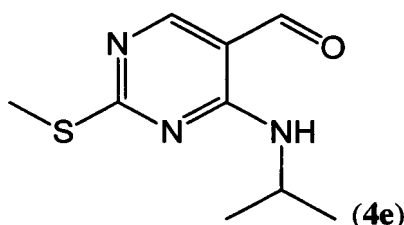
Comenzando a partir del compuesto (3c), se obtuvo el compuesto (4c) con un rendimiento del 72 % usando el método descrito en el Procedimiento General C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,29 (t, CH_2CH_3 , 3H), 2,57 (s, S- CH_3 , 3H), 3,64-3,60 (m, N- CH_2CH_3 , 3H), 8,29 (s, Ar-H, 1H), 8,58 (s, NH, 1H), 9,69 (s, $\text{HC}=\text{O}$, 1H).

5 **Preparación 22. 4-Propilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído (4d)**



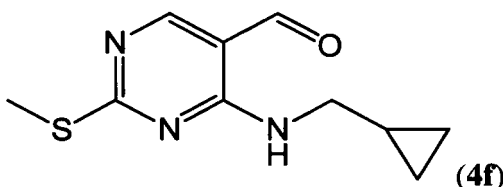
10 Comenzando a partir del compuesto (3d), se obtuvo el compuesto (4d) con un rendimiento del 72 % usando el método descrito en el Procedimiento General C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 0,91 (t, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3H) 1,73-1,59 (m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2H), 2,54 (s, S- CH_3 , 3H), 3,57-3,53 (m, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2H), 8,28 (s, Ar-H, 1H), 8,63 (s, NH, 1H), 9,69 (s, $\text{HC}=\text{O}$, 1H).

15 **Preparación 23. 4-Isopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído (4e)**



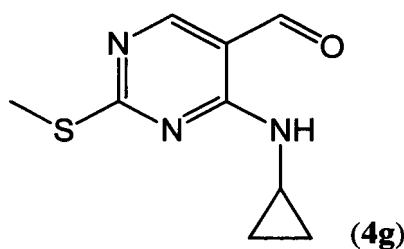
20 Comenzando a partir del compuesto (3e), se obtuvo el compuesto (4e) con un rendimiento del 75 % usando el método descrito en el Procedimiento General C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,23 (d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 6H), 2,47 (s, S- CH_3 , 3H), 4,43-4,32 (m, - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 1H), 8,21 (s, Ar-H, 1H), 8,40 (s a, NH, 1H), 9,61 (s, $\text{HC}=\text{O}$, 1H).

Preparación 24. 4-(Ciclopropilmetil)amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído (4f)



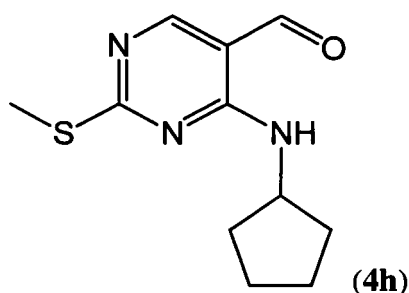
25 Comenzando a partir del compuesto (3f), se obtuvo el compuesto (4f) con un rendimiento del 75 % usando el método descrito en el Procedimiento General C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 0,06-0,048 (m, CH_2 , 2H), 0,36-0,33 (m, CH_2 , 2H), 0,89-0,84 (m, N- CH_2CH -, 1H), 2,30 (s, S- CH_3 , 3H), 3,22-3,18 (m, N- CH_2 -, 2H), 8,05 (s, Ar-H, 1H), 8,45 (s a, NH, 1H), 9,46 (s, $\text{HC}=\text{O}$, 1H).

30 **Preparación 25. 4-Ciclopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído (4g)**



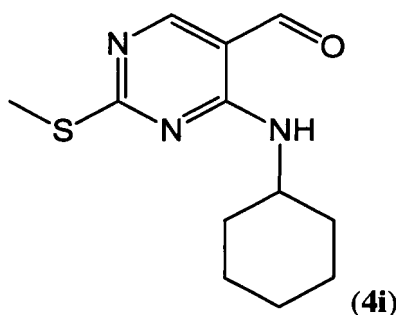
35 Comenzando a partir del compuesto (3g), se obtuvo el compuesto (4g) con un rendimiento del 75 % usando el método descrito en el Procedimiento General C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 0,68-0,65 (m, CH_2 , 2H), 0,93-0,87 (m, CH_2 , 2H), 2,60 (s, S- CH_3 , 3H), 3,08-3,00 (m, N- CH -, 2H), 8,31 (s, Ar-H, 1H), 8,62 (s a, NH, 1H), 9,69 (s, $\text{HC}=\text{O}$, 1H).

40 **Preparación 26. 4-Ciclopentilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído (4h)**



Comenzando a partir del compuesto **(3h)**, se obtuvo el compuesto **(4h)** con un rendimiento del 77 % usando el método descrito en el Procedimiento General C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 1,50-1,82 (m, 3CH₂, 6H), 2,01-2,12 (m, CH₂, 2H), 2,52 (s, S-CH₃, 3H), 4,49-4,54 (m, N-CH-, 1H), 8,25 (s, Ar-H, 1H), 8,60 (s a, NH, 1H), 9,65 (s, HC=O, 1H).

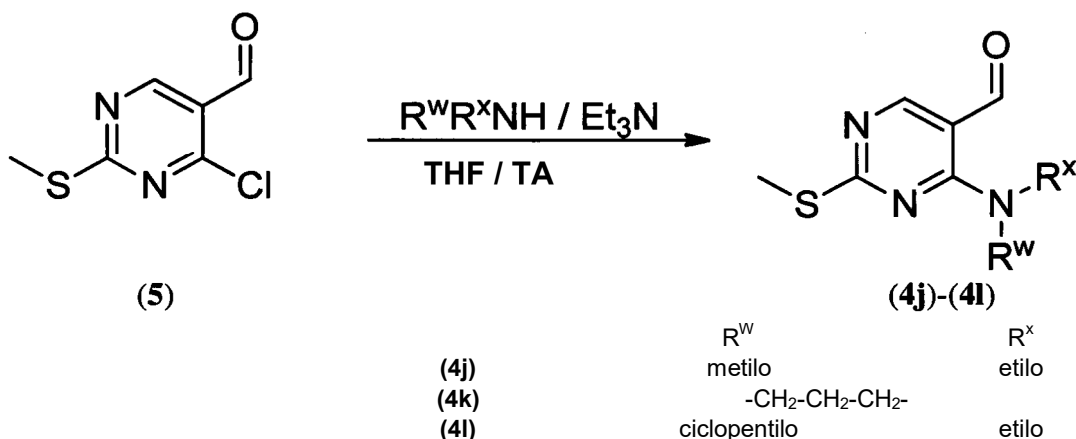
Preparación 27. 4-Ciclohexilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído (4i)



Comenzando a partir del compuesto **(3i)**, se obtuvo el compuesto **(4i)** con un rendimiento del 76 % usando el método descrito en el Procedimiento General C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 1,44-1,22 (m, 2CH₂, 4H), 1,80-1,60 (m, 2CH₂, 4H), 2,05-1,97 (m, CH₂, 2H), 2,51 (s, S-CH₃, 3H), 4,09-4,01 (m, NH-CH-, 1H), 8,15 (s, Ar-H, 1H), 8,55 (s a, NH, 1H), 9,62 (s, HC=O, 1H).

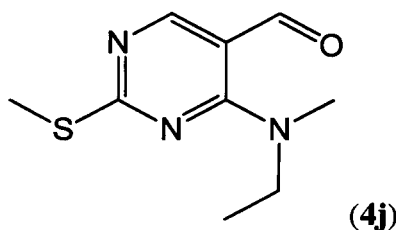
Procedimiento General D. Preparación de compuestos de 4-amino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxaldehído (4j-l)

se prepararon los compuestos intermedios **(4j)**-(**4l**) mediante el procedimiento que se describe a continuación y se ilustra en el **Esquema 15**.

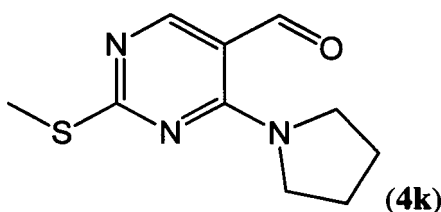


Esquema 15

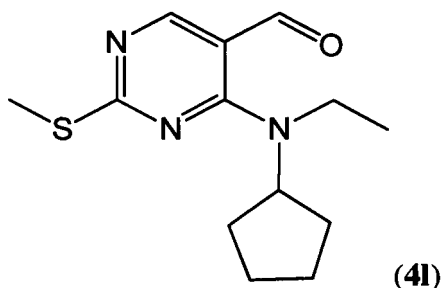
Se disolvió 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído **(5)** (1 equiv.), en THF al cual se le añadieron trietilamina (3 equiv.) y la amina (1,1 equiv.). La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Las sales precipitadas se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico, después se secó sobre Na₂SO₄. Las sales se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto **(4)**.

Preparación 28. 4-(Etil-metil-amino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxaldehído (4j)

5 Comenzando a partir del compuesto (5) y etilmetilamina, se obtuvo el compuesto (4j) usando el método descrito en el Procedimiento General D. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,29 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 3H), 2,55 (s, S-CH_3 , 3H), 3,10 (s, N-CH_3 , 3H), 3,77-3,70 (c, N-CH_2 , 2H), 8,45 (s, Ar-H , 1H), 9,73 (s, C-H , 1H).

10 Preparación 29. 2-Metilsulfanil-4-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-carbaldehído (4k)

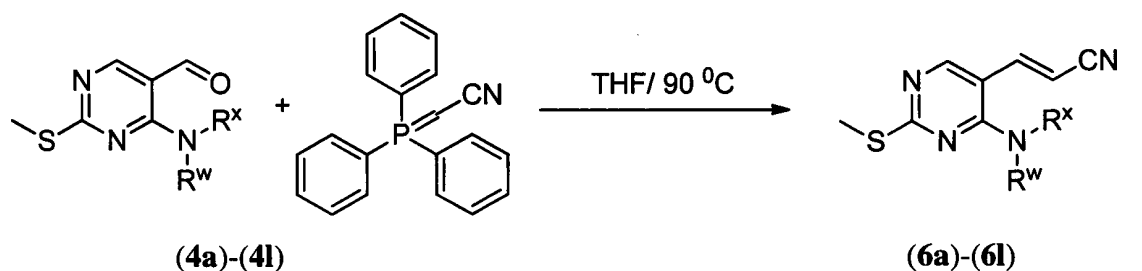
15 Comenzando a partir del compuesto (5) y pirrolidina, se obtuvo el compuesto (4k) usando el método descrito en el Procedimiento General D. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 2,00-1,97 (m, 2CH_2 , 4H), 2,53 (s, S-CH_3 , 3H), 3,68-3,66 (m, 2CH_2 , 4H), 8,25 (s, Ar-H , 1H), 9,71 (s, C-H , 1H).

Preparación 30. 4-(N-Ciclopentil-N-etilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído (4l)

20 Comenzando a partir del compuesto (5) y N-ciclopentil-N-etilamina, se obtuvo el compuesto (4l) usando el método descrito en el Procedimiento General D. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,14 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 3H), 1,58-1,52 (m, 3CH_2 , 6H), 1,96-1,88 (m, CH_2 , 2H), 2,46 (s, S-CH_3 , 3H), 3,58-3,51 (c, CH_2 , 2H), 4,33-4,30 (m, C-H , 1H), 8,36 (s, Ar-H , 1H), 9,66 (s, C-H , 1H).

Procedimiento General E. Preparación de compuestos de 3-[4-alquilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (6a)-(6i)

30 Se prepararon los compuestos intermedios (6a)-(6m) mediante el procedimiento descrito a continuación y se ilustran en el Esquema 16.

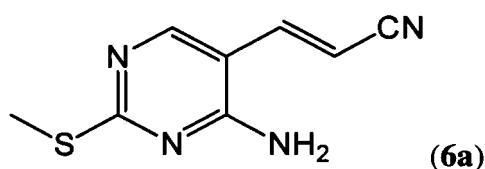


	R ^w	R ^x
(6a)	H	H
(6b)	metilo	H
(6c)	etilo	H
(6d)	propilo	H
(6e)	isopropilo	H
(6f)	ciclopropilmetilo	H
(6g)	ciclopropilo	H
(6h)	ciclopentilo	H
(6i)	ciclohexilo	H
(6j)	metilo	etilo
(6k)	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
(6l)	ciclopentilo	etilo
(6m)	1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilo	H

Esquema 16

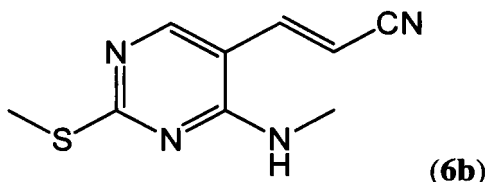
El aldehído **4** (1 equiv.) se disolvió en benceno anhidro al cual se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetonitrilo (1,1 equiv.) y se agitó durante 5-7 h a 90 °C. Después de la finalización de la reacción, comprobada por TLC, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida para conseguir el producto en bruto. El compuesto puro (**6**) se obtuvo por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 12-15 % en hexano.

Ejemplo 1. 3-[4-Amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (**6a**)



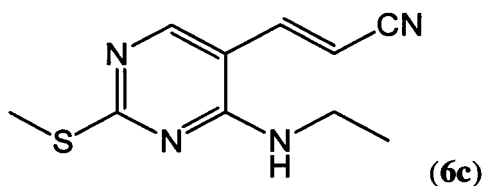
Comenzando a partir del compuesto (**4a**), se obtuvo el compuesto (**6a**) con un rendimiento del 65 % usando el método descrito en el Procedimiento General E. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 2,43 (s, S-CH₃, 3H), 6,30 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 7,4 (s a, NH, 1H), 7,63 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 8,40 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 2. 3-[4-Metilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (**6b**)



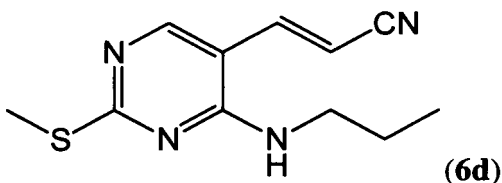
Comenzando a partir del compuesto (**4b**), se obtuvo el compuesto (**6b**) con un rendimiento del 63 % usando el método descrito en el Procedimiento General E. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 2,46 (s, S-CH₃, 3H), 2,86 (d, N-CH₃, 3H), 6,31 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 7,62 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 7,69 (s a, NH, 1H), 8,32 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 3. 3-[4-Etilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (**6c**)



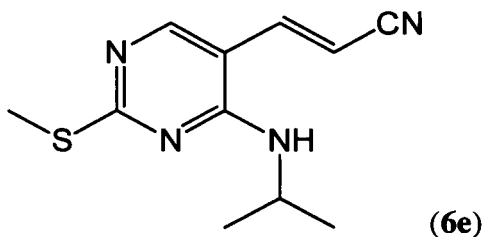
Comenzando a partir del compuesto (**4c**), se obtuvo el compuesto (**6c**) con un rendimiento del 63 % usando el método descrito en el Procedimiento General E. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,15 (t, N-CH₂CH₃, 3H), 2,51 (s, S-CH₃, 3H), 3,45-3,33 (m, N-CH₂CH₃, 2H), 6,29 (d, =CH, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, =CH, & NH, 2H), 8,33 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 4. 3-[4-Propilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (6d)



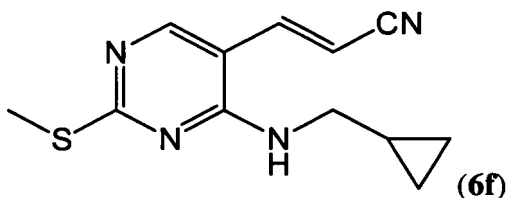
Comenzando a partir del compuesto (**4d**), se obtuvo el compuesto (**6d**) con un rendimiento del 63 % usando el método descrito en el Procedimiento General E. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 0,90 (t, N-CH₂CH₂CH₃, 3H), 1,62-1,55 (m, N-CH₂CH₂CH₃, 2H), 2,45 (s, S-CH₃, 3H), 3,44-3,37 (m, N-CH₂CH₂CH₃, 2H), 5,57 (s, NH, 1H), 6,67 (d, =CH, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,29 (d, =CH, *J* = 16,2 Hz, 1H), 8,00 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 5. 3-[4-Isopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (6e)



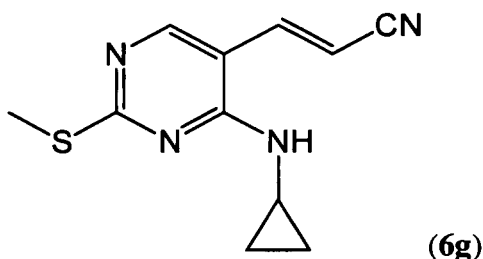
Comenzando a partir del compuesto (**4e**), se obtuvo el compuesto (**6e**) con un rendimiento del 63 % usando el método descrito en el Procedimiento General E. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 1,31 (d, N-CH-(CH₃)₂, 6H), 2,54 (s, S-CH₃, 3H), 4,49-4,40 (m, N-CH(CH₃)₂, 1H), 4,86 (s, NH, 1H), 5,74 (d, =CH, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,25 (d, =CH, *J* = 16,5 Hz, 1H), 8,09 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 6. 3-[4-(Ciclopropilmetil)amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]-acrilonitrilo (6f)



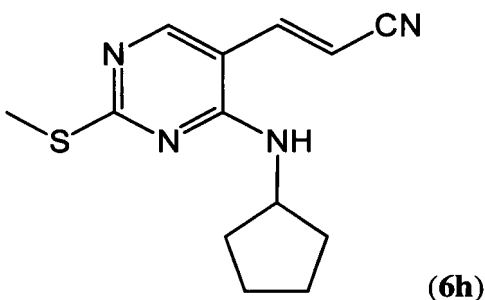
Comenzando a partir del compuesto (**4f**), se obtuvo el compuesto (**6f**) con un rendimiento del 65 % usando el método descrito en el Procedimiento General E. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 0,32-0,29 (m, CH₂, 2H), 0,62-0,60 (m, CH₂, 2H), 1,12-1,09 (m, N-CH₂-CH-, 1H), 2,54 (s, S-CH₃, 3H), 3,42-3,38 (m, N-CH₂-, 2H), 5,08 (s, NH, 1H), 5,76 (d, =CH, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,25 (d, =CH, *J* = 16,2 Hz, 1H), 8,11 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 7. 3-[4-Ciclopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (6g)



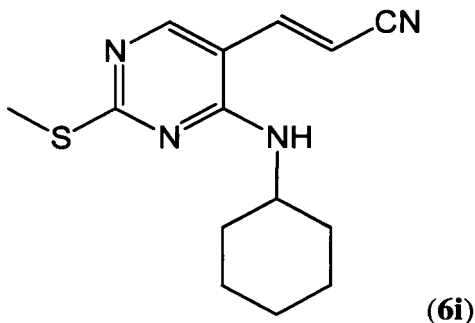
Comenzando a partir del compuesto (**4 g**), se obtuvo el compuesto (**6 g**) con un rendimiento del 65 % usando el método descrito en el Procedimiento General E. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 0,63-0,61 (m, CH₂, 2H), 0,90-0,87 (m, CH₂, 2H), 2,57 (s, S-CH₃, 3H), 2,94-2,88 (m, N-CH-, 1H), 5,41 (s a, NH, 1H), 5,74 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 7,29 (d, =CH, J = 16,5 Hz, 1H), 8,11 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 8. 3-[4-Ciclopentilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (6h)



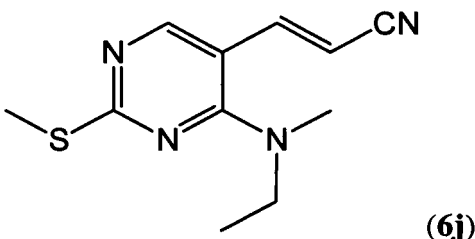
Comenzando a partir del compuesto (**4h**), se obtuvo el compuesto (**6h**) con un rendimiento del 65 % usando el método descrito en el Procedimiento General E. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 1,54-1,48 (m, CH₂, 2H), 1,80-1,70 (m, 2CH₂, 4H), 2,16-2,10 (m, CH₂, 2H), 2,54 (s, S-CH₃, 3H), 4,51-4,44 (m, N-CH-, 1H), 5,07 (s a, NH, 1H), 5,73 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 7,26 (d, =CH, J = 16,5 Hz, 1H), 8,09 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 9. 3-[4-Ciclohexilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (6i)



Comenzando a partir del compuesto (**4i**), se obtuvo el compuesto (**6i**) con un rendimiento del 65 % usando el método descrito en el Procedimiento General E. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 1,46-1,24 (m, 2CH₂, 4H), 1,83-1,67 (m, 2CH₂, 4H), 2,09-2,04 (m, CH₂, 2H), 2,54 (s, S-CH₃, 3H), 4,12-4,07 (m, N-CH-, 1H), 4,99 (s a, NH, 1H), 5,73 (d, =CH, J = 16,5 Hz, 1H), 7,26 (d, =CH, J = 16,5 Hz, 1H), 8,08 (s, Ar-H, 1H).

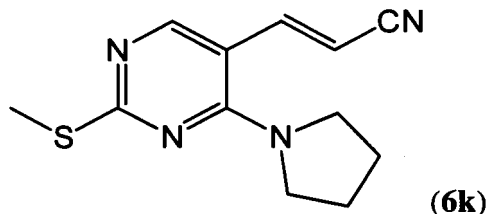
Ejemplo 10. 3-[4-(N-Etil-N-metilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (6j)



Comenzando a partir del compuesto (**4j**), se obtuvo el compuesto (**6j**) usando el método descrito en el Procedimiento

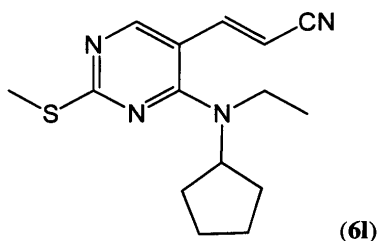
General E. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,18 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 3H), 2,43 (s, S- CH_3 , 3H), 3,02 (s, N- CH_3 , 3H), 3,51-3,44 (c, N- CH_2 , 2H), 5,53 (d, =H, J = 16,2 Hz, 1H), 7,28 (d, =H, J = 16,5 Hz, 1H), 7,97 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 11. 3-[2-Metilsulfanil-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (6k)



Comenzando a partir del compuesto (4k), se obtuvo el compuesto (6k) usando el método descrito en el Procedimiento General E. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 2,01-1,96 (m, 2CH_2 , 4H), 2,52 (s, S- CH_3 , 3H), 3,69-3,65 (m, 2CH_2 , 4H), 5,54 (d, =H, J = 16,2 Hz, 1H), 7,62 (d, =H, J = 16,5 Hz, 1H), 8,05 (s, Ar-H, 1H).

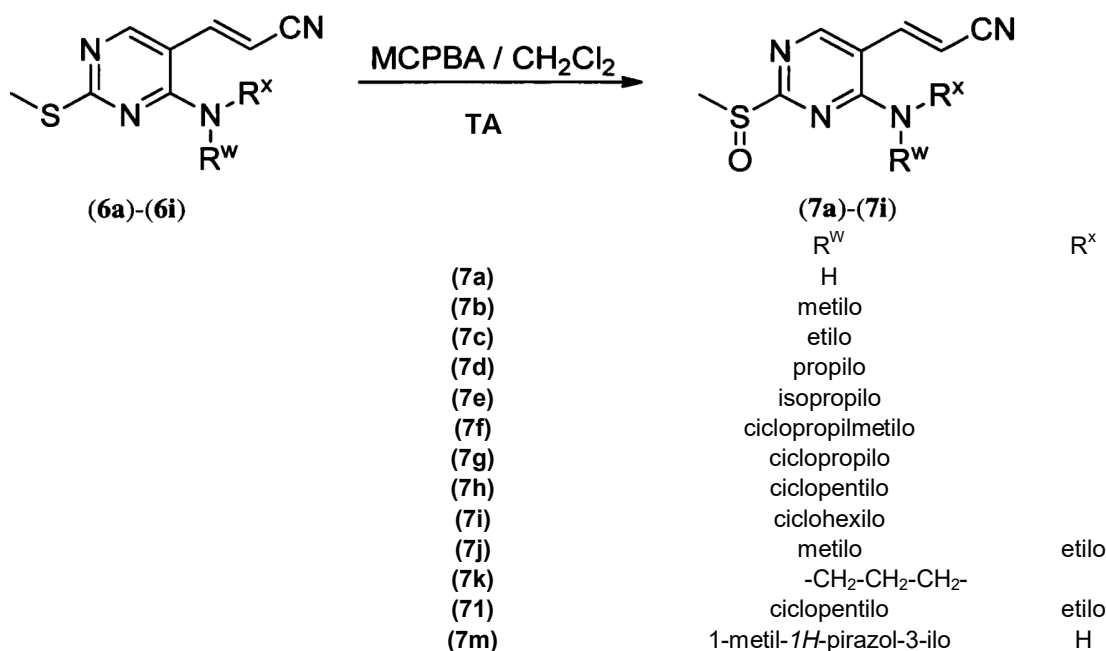
Ejemplo 12. 3-[4-(N-Ciclopentil-N-etilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (6l)



Comenzando a partir del compuesto (4l), se obtuvo el compuesto (6l) usando el método descrito en el Procedimiento General E. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,30 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 3H), 1,78-1,72 (m, 3CH_2 , 6H), 1,93-1,86 (m, CH_2 , 2H), 2,53 (s, S- CH_3 , 3H), 3,52-3,45 (c, N- CH_2 , 2H), 4,24-4,17 (m, -C-H-, 1H), 5,65 (d, =H, J = 16,5 Hz, 1H), 7,34 (d, =H, J = 16,5 Hz, 1H), 8,09 (s, Ar-H, 1H).

Procedimiento General F. Ejemplo de compuestos de 3-(2-metanosulfonil-4-alkilamino-pirimidin-5-il)-acrilonitrilo (7a)-(7l)

Se prepararon los compuestos intermedios (7a)-(7m) mediante el procedimiento descrito a continuación y se ilustran en el Esquema 17.

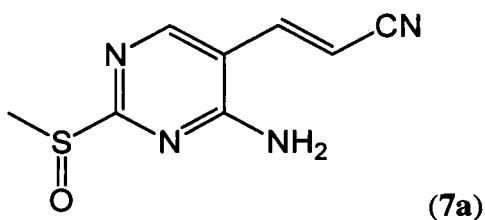


Esquema 17

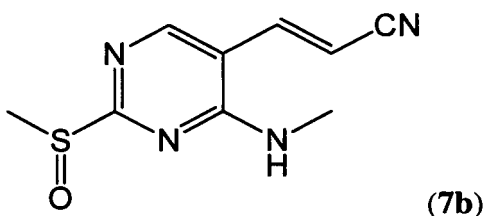
Una solución del compuesto **6** (1 equiv.) y mCPBA (1,25 equiv.) en DCM se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para obtener el producto **7**, el cual se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon por el método del Procedimiento General E descrito anteriormente.

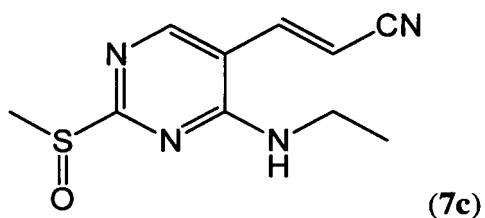
Ejemplo 13. 3-[4-Amino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (7a)



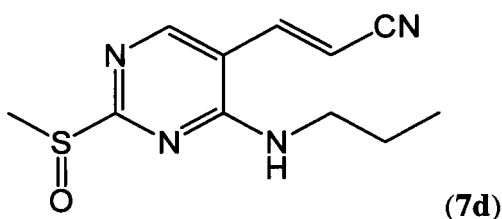
Ejemplo 14. 3-[4-Metilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (7b)



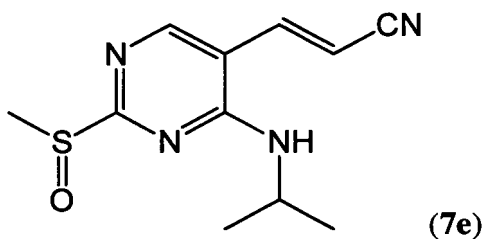
Ejemplo 15. 3-[4-Etilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (7c)



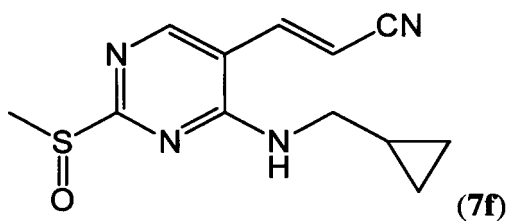
Ejemplo 16. 3-[4-Propilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (7d)



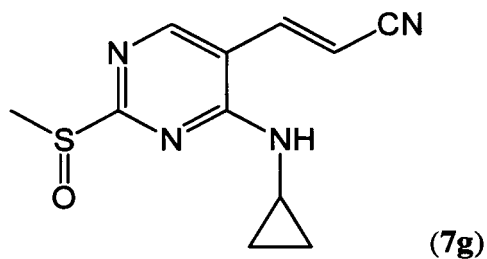
Ejemplo 17. 3-[4-Isopropilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (7e)



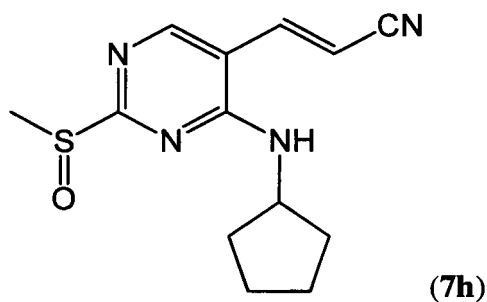
Ejemplo 18. 3-[4-(Ciclopropilmetil)amino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (7f)



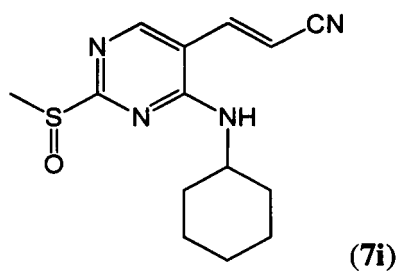
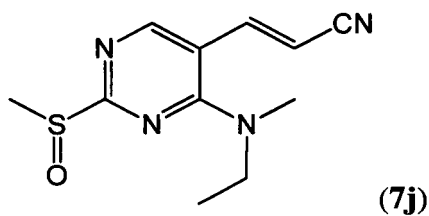
Ejemplo 19. 3-[4-Ciclopropilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (7 g)



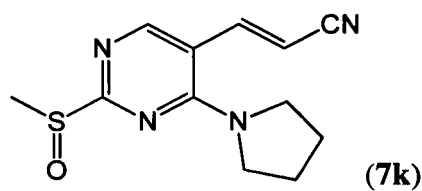
Ejemplo 20. 3-[4-Ciclopentilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (7h)

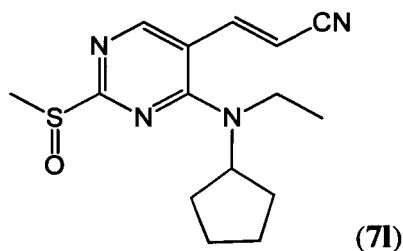


Ejemplo 21. 3-[4-Ciclohexilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (7i)

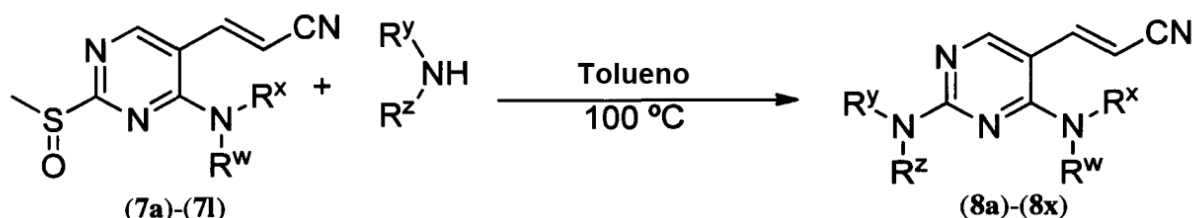
Ejemplo 22. 3-[4-(*N*-Etil-*N*-metilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (7j)

Ejemplo 23. 3-(2-Metilsulfinil-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acrilonitrilo (7k)



Ejemplo 24. 3-[4-(*N*-Ciclopentil-*N*-etilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (71)**Procedimiento General G. Preparación de 3-[4-alkilamino-2-(4-sustituido-fenilamino)-pirimidin-5-il]-acrilonitrilo (8a)-(8x) a partir de los compuestos (7a)-(71)**

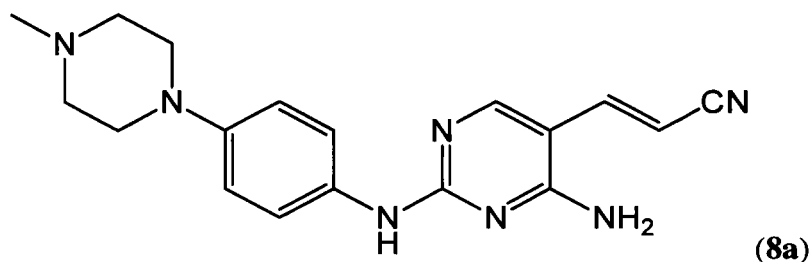
Se prepararon los compuestos (8a)-(8x) y (8z)-(8bb) mediante el procedimiento descrito a continuación y se ilustran en el **Esquema 18**.



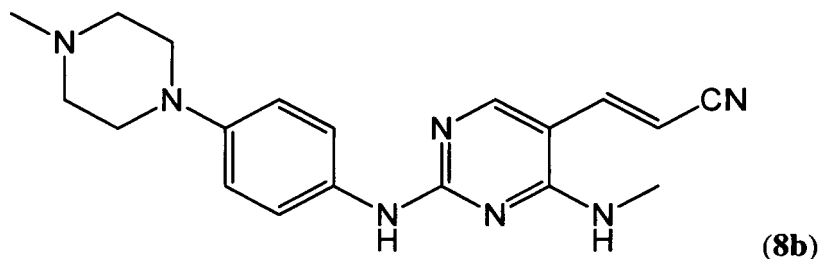
	R ^w	R ^x	R ^y	R ^z
(8a)	H	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8b)	metilo	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8c)	etilo	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8d)	propilo	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8e)	isopropilo	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8f)	ciclopropilmetilo	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8g)	ciclopropilo	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8h)	ciclopentilo	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8i)	ciclohexilo	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8j)	ciclopentilo	H	4-(morfolin-4-il)fenilo	H
(8k)	ciclopentilo	H	1 <i>H</i> -indol-5-ilo	H
(8l)	ciclopentilo	H	4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilo	H
(8m)	metilo	H	1 <i>H</i> -indol-5-ilo	H
(8n)	ciclopentilo	H	4-metoxifenilo	H
(8o)	ciclopentilo	H	4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8p)	ciclopentilo	H	bencilo	H
(8q)	ciclopentilo	H	5-(1-metilpiperazin-4-il)piridin-2-ilo	H
(8r)	ciclopropilmetilo	H	4-(morfolin-4-il)fenilo	H
(8s)	ciclopropilmetilo	H	4-metoxifenilo	H
(8t)	ciclopropilmetilo	H	4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8u)	ciclopropilmetilo	H	1 <i>H</i> -indol-5-ilo	H
(8v)	metilo	etilo	4-metoxifenilo	H
(8w)	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8x)	ciclopentilo	etilo	1 <i>H</i> -indol-5-ilo	H
(8z)	ciclopentilo	H	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	
(8aa)	1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilo	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	H
(8bb)	1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilo		2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo	

Esquema 18

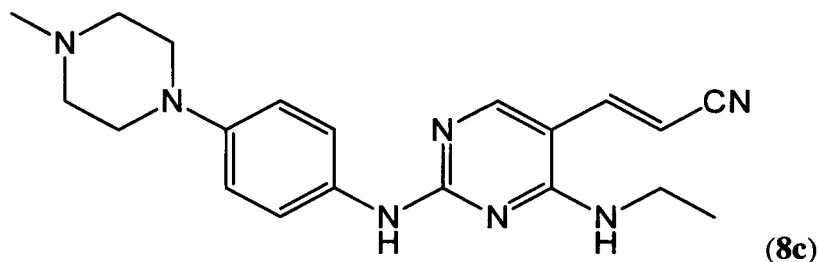
Una mezcla del compuesto **7** (1 equiv.) y una amina aromática (1,2 equiv.) en tolueno se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se recogieron por filtración y el producto **8** se purificó cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 2-4 % en cloroformo como eluyente.

Ejemplo 25. 3-[4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8a)

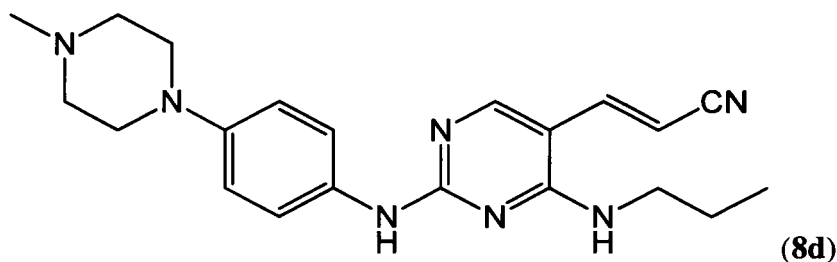
5 Comenzando a partir del compuesto (7a) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el (8a) con un rendimiento del 40 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 2,22 (s, N-CH₃, 3H), 2,54 (s a, 2CH₂, 4H), 3,35 (s a, 2CH₂, 4H), 6,04 (d, =CH, *J* = 16,8 Hz, 1H), 7,02-6,85 (m, NH₂ & 2Ar-H, 4H), 7,55-7,85 (m, =CH & 2Ar-H, 3H), 8,37 (s, Ar-H, 1H), 9,25 (s a, NH, 1H).

10 Ejemplo 26. 3-[4-Metilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8b)

15 Comenzando a partir del compuesto (7b) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto (8b) con un rendimiento del 45 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 2,23 (s, N-CH₃, 3H), 2,50 (s a, 2CH₂, 4H), 2,88 (d, NH-CH₃, 3H), 3,06 (s a, 2CH₂, 4H), 6,04 (d, =CH, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,86 (d, Ar-H, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,40 (s a, NH, 1H), 7,64-7,55 (m, =CH, & Ar-H, 3H), 8,32 (s, Ar-H, 1H), 9,35 (s a, NH, 1H).

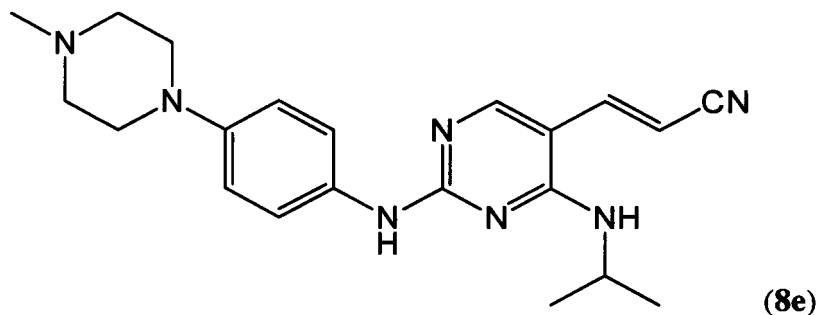
20 Ejemplo 27. 3-[4-Etilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8c)

25 Comenzando a partir del compuesto (7c) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto (8c) con un rendimiento del 47 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 1,31 (t, -CH₂CH₃, 3H), 2,23 (s, N-CH₃, 3H), 2,62-2,59 (m, 2CH₂, 4H), 3,21-3,18 (m, 2CH₂, 4H), 3,61-3,52 (m, N-CH₂CH₃, 2H), 4,90 (s a, NH, 1H), 5,57 (d, =CH, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,93 (d, Ar-H, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,03 (d, NH, 1H), 7,20 (d, =CH, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,50 (d, Ar-H, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,08 (s, Ar-H, 1H).

30 Ejemplo 28. 3-[4-Propilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8d)

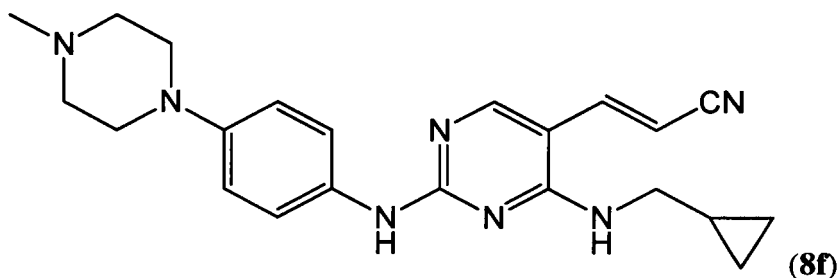
Comenzando a partir del compuesto (7d) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto (8d) con un rendimiento del 45 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 1,02 (t, N-CH₂CH₂CH₃, 3H), 1,74-1,66 (m, N-CH₂CH₂CH₃, 2H), 2,34 (s, N-CH₃, 3H), 2,61 (s a, 2CH₂, 4H), 3,22 (s a, 2CH₂, 4H), 3,52-3,45 (m, N-CH₂CH₂CH₃, 2H), 5,02 (s a, NH, 1H), 5,55 (d, =CH, J = 15,9 Hz, 1H), 6,93 (d, Ar-H, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (s a, NH, 1H), 7,22 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 7,50 (d, Ar-H, J = 8,4 Hz, 2H), 8,05 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 29. 3-{4-Isopropilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo (8e)



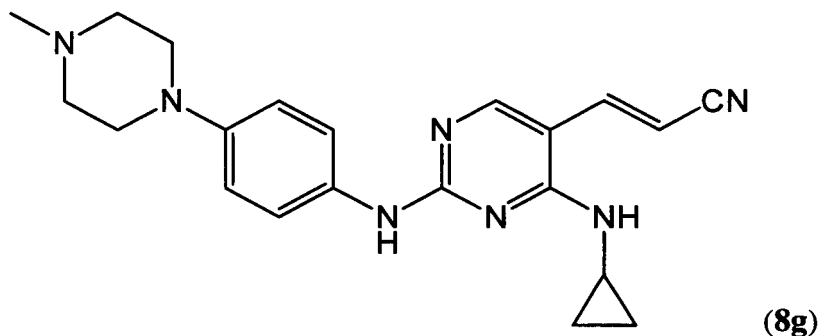
Comenzando a partir del compuesto (7e) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto (8e) con un rendimiento del 43 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,20 (d, CH-(CH₃)₂, 6H), 2,22 (s, N-CH₃, 3H), 2,47-2,43 (m, 2CH₂, 4H), 3,09-3,04 (m, 2CH₂, 4H), 4,35-5,26 (m, N-CH-, 1H), 6,03 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 6,85 (d, Ar-H, J = 9,0 Hz, 2H), 7,09 (d, NH, 1H), 7,61 (d, Ar-H, J = 9,0 Hz, 2H), 6,73 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 8,35 (s, Ar-H, 1H), 9,32 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 30. 3-{4-(Ciclopropilmetil)amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo (8f)



Comenzando a partir del compuesto (7f) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto (8f) con un rendimiento del 45 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 0,014-0,00 (m, CH₂, 2H), 0,22-0,20 (m, CH₂, 2H), 0,91-0,87 (m, N-CH₂-CH-, 1H), 1,98 (s, N-CH₃, 3H), 2,26 (s a, 2CH₂, 4H), 2,81 (s a, 2CH₂, 4H), 3,05-3,03 (m, N-CH₂-, 2H), 5,79 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 6,61 (d, Ar-H, J = 9,3 Hz, 2H), 7,27 (s a, NH, 1H), 7,35 (d, Ar-H, J = 8,7 Hz, 2H), 6,43 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 8,11 (s, Ar-H, 1H), 9,09 (s a, NH, 1H).

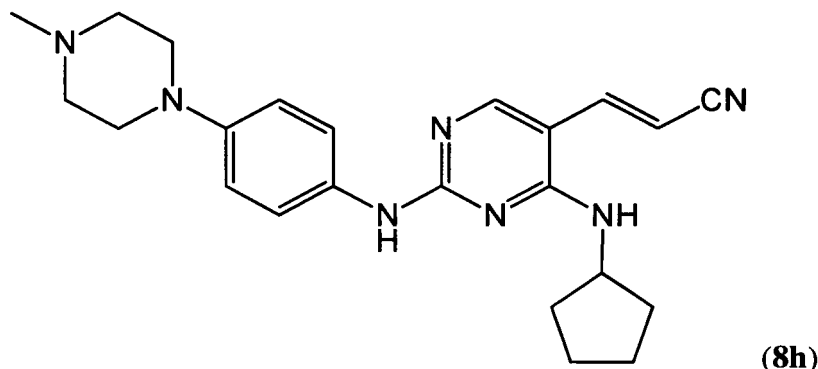
Ejemplo 31. 3-{4-Ciclopropilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo (8g)



Comenzando a partir del compuesto (7g) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto (8g) con un rendimiento del 40 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 0,60-0,57 (m, CH₂, 2H), 0,80-0,78 (m, CH₂, 2H), 2,23 (s, N-CH₃, 3H), 2,50-2,47 (m, 2CH₂, 4H), 2,89-2,86 (m, N-CH-, 1H), 3,06-3,03 (m, 2CH₂, 4H), 6,04 (d, =CH, J = 16,5 Hz, 1H), 6,86 (d, Ar-H, J = 9,3 Hz, 2H), 7,51 (d, NH, 1H).

1H), 7,64 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 7,78 (d, Ar-H, J = 9,0 Hz, 2H), 8,36 (s, Ar-H, 1H), 9,43 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 32. 3-{4-Ciclopentilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo (8h)

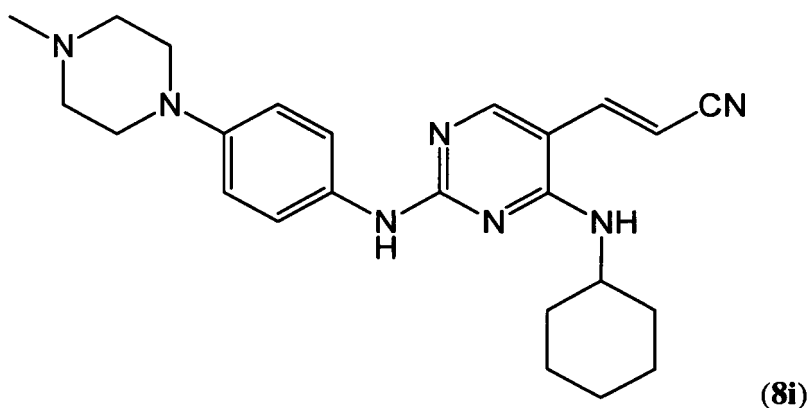


5

Comenzando a partir del compuesto (7h) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto (8h) con un rendimiento del 48 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,71-1,56 (m, 3CH₂, 6H), 2,00-1,95 (m, CH₂, 2H), 2,23 (s, N-CH₃, 3H), 2,55 (s a, 2CH₂, 4H), 3,06 (s a, 2CH₂, 4H), 4,39-4,37 (m, N-CH-, 1H), 6,03 (d, =CH, J = 15,9 Hz, 1H), 6,85 (d, Ar-H, J = 9,0 Hz, 2H), 7,15 (d, NH, 1H), 7,62 (d, Ar-H, J = 8,7 Hz, 2H), 6,77 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 8,34 (s, Ar-H, 1H), 9,32 (s a, NH, 1H).

10

Ejemplo 33. 3-{4-Ciclohexilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo (8i)

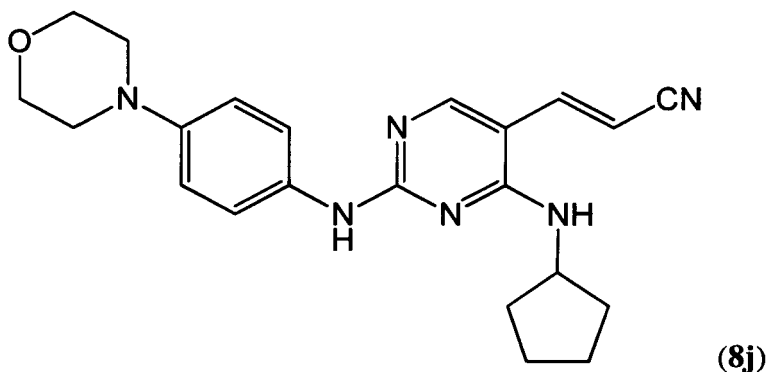


15

Comenzando a partir del compuesto (7i) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto (8i) con un rendimiento del 43 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,36-1,23 (m, 3CH₂, 6H), 1,95-1,93 (m, 2CH₂, 4H), 2,22 (s, N-CH₃, 3H), 2,46-2,43 (m, 2CH₂, 4H), 3,06-3,03 (m, 2CH₂, 4H), 4,00 (s a, N-CH-, 1H), 6,02 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 6,84 (d, Ar-H, J = 9,3 Hz, 2H), 7,10 (d, NH, 1H), 7,61 (d, Ar-H, J = 9,0 Hz, 2H), 6,74 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 8,34 (s, Ar-H, 1H), 9,32 (s a, NH, 1H).

20

Ejemplo 34. 3-{4-Ciclopentilamino-2-[(4-morfolin-4-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo (8j)

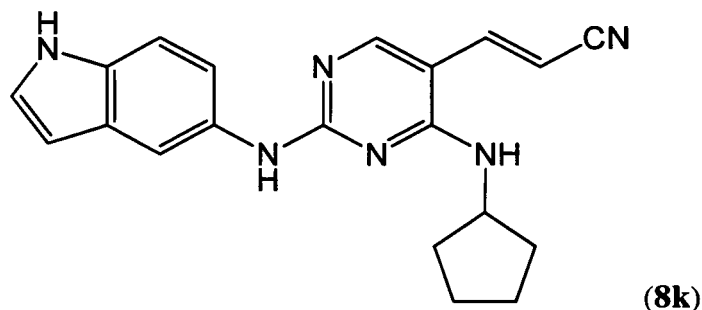


25

Comenzando a partir del compuesto (7h) y 4-(morfolin-4-il)anilina, se obtuvo el compuesto (8j) con un rendimiento del 43 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ

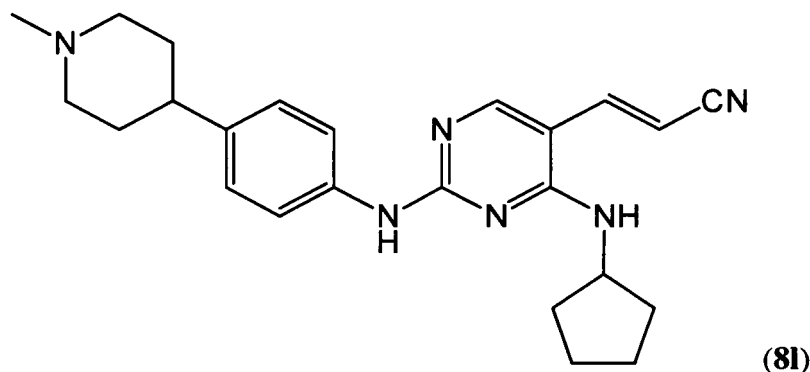
1,56 (s a, 2CH₂, 4H), 1,71 (s a, CH₂, 2H), 1,97 (s a, CH₂, 2H), 3,04-3,01 (m, 2CH₂, 4H), 3,74-3,71 (m, 2CH₂, 4H), 4,39-4,37 (s a, N-CH-, 1H), 6,04 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 6,86 (d, Ar-H, J = 9,0 Hz, 2H), 7,17 (d, NH, 1H), 7,63 (d, Ar-H, J = 9,3 Hz, 2H), 6,76 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 8,35 (s, Ar-H, 1H), 9,35 (s a, NH, 1H).

5 **Ejemplo 35. 3-[4-Ciclopentilamino-2-(1H-indol-5-ilamino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8k)**



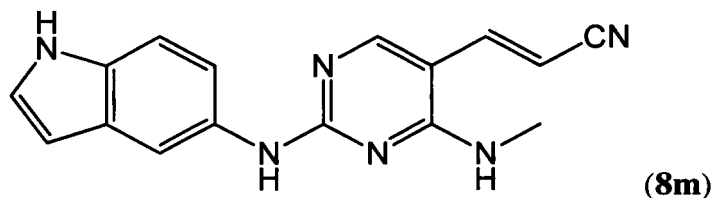
10 Comenzando a partir del compuesto (7h) y 5-aminoindol, se obtuvo el compuesto (8k) con un rendimiento del 43 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. 225-227 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 1,54-1,50 (m, CH₂, 2H), 1,72-1,68 (m, 2CH₂, 4H), 2,19-2,14 (m, CH₂, 2H), 4,50-4,43 (s a, N-CH-, 1H), 4,90 (d, NH, 1H), 5,55 (d, =CH, J = 16,5 Hz, 1H), 6,52-6,51 (m, Ar-H, 1H), 6,37-7,17 (m, 4Ar-H, & =CH, 5H), 8,02 (s a, NH, 1H), 8,09 (s, Ar-H, 1H), 8,18 (s a, NH, 1H).

15 **Ejemplo 36. 3-{4-Ciclopentilamino-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo (8l)**



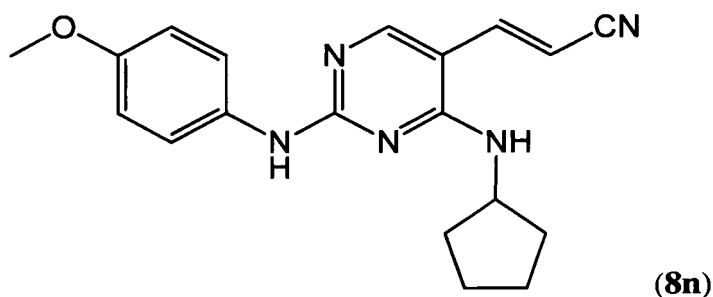
20 Comenzando a partir del compuesto (7h) y 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina, se obtuvo el compuesto (8l) con un rendimiento del 43 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. p.f. >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ 1,28-1,20 (m, CH₂, 2H), 1,56-1,48 (m, 2CH₂, 4H), 1,70-1,66 (m, 2CH₂, 4H), 1,97-1,96 (m, CH₂, 2H), 2,49 (s, N-CH₃, 3H), 2,59-2,55 (m, Ar-C-CH, 1H), 3,33 (s a, CH₂, 2H), 3,56-3,52 (s a, CH₂, 2H), 4,38-4,36 (m, N-CH-, 1H), 6,03 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 6,84 (d, Ar-H, J = 9,0 Hz, 2H), 7,13 (d, NH, 1H), 7,59 (d, Ar-H, J = 9,0 Hz, 2H), 7,75 (d, =CH, J = 16,5 Hz, 1H), 8,34 (s, Ar-H, 1H), 9,31 (s a, NH, 1H).

25 **Ejemplo 37. 3-[2-(1H-Indol-5-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8m)**



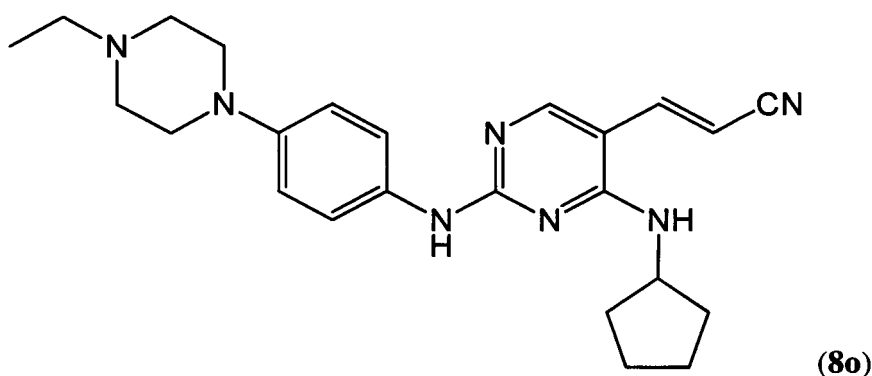
30 Comenzando a partir del compuesto (7b) y 5-aminoindol, se obtuvo el compuesto (8m) en 45 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ 2,92 (d, N-CH₃, 3H), 6,04 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 6,33 (s a, Ar-H, 1H), 7,27-7,18 (m, Ar-H, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H, Ar-H, 2H), 7,61 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 8,04 (s a, NH, 1H), 8,34 (s, Ar-H, 1H), 9,37 (s a, NH, 1H).

35 **Ejemplo 38. 3-{4-(Ciclopentilamino)-2-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo (8n)**



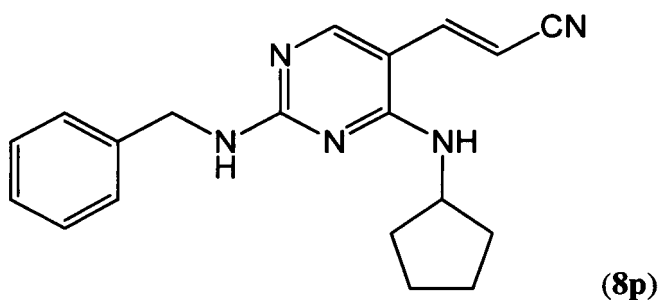
Comenzando a partir del compuesto **(7h)** y 4-metoxianilina, se obtuvo el compuesto **(8n)** con un rendimiento del 60 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,56 (s a, CH₂, 4H), 1,71 (s a, CH₂, 2H), 1,97 (s a, CH₂, 2H), 3,71 (s, OCH₃, 3H), 4,38-4,36 (m, NH-CH, 1H), 6,04 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 6,84 (d, Ar-H, J = 9,0 Hz, 2H), 7,18 (d, NH, 1H), 7,66 (d, Ar-H, J = 9,0 Hz, 2H), 7,76 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 8,36 (s, Ar-H, 1H), 9,39 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 39. 3-[4-(1-etilpiperazin-4-il)-fenilamino]-pirimidin-5-il}acrilonitrilo (8o)



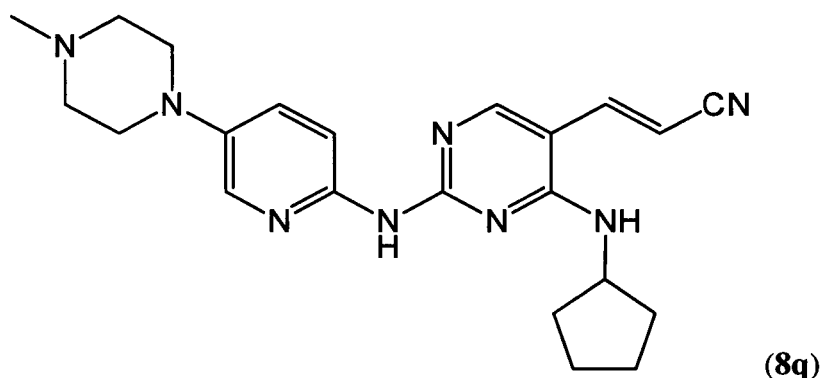
Comenzando a partir del compuesto **(7h)** y 4-(1-etilpiperidin-4-il)anilina, se obtuvo el compuesto **(8o)** con un rendimiento del 45 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,03 (t, CH₃, 3H), 1,56 (s a, 2CH₂, 4H), 1,72 (s a, CH₂, 2H), 1,97 (s a, CH₂, 2H), 2,5(s a, 2CH₂, 4H), 3,06 (s a, 2CH₂, 4H), 4,38 (s a, N-CH-, 1H), 6,03 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 6,85 (d, Ar-H, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 (s a, NH, 1H), 7,62 (d, Ar-H, J = 7,5 Hz, 2H), 7,76 (d, =CH, J = 16,5 Hz, 1H), 8,35 (s, Ar-H, 1H), 9,33 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 40. 3-[2-(Bencilamino)-4-(ciclopentilamino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8p)



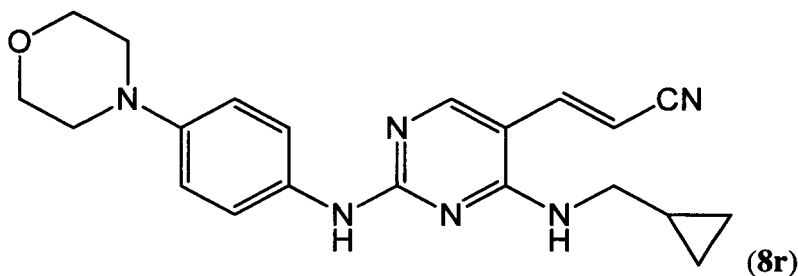
Comenzando a partir del compuesto **(7h)** y bencilamina, se obtuvo el compuesto **(8p)** con un rendimiento del 50 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,88-1,48 (m, 4CH₂, 8H), 4,45 (s a, CH₂, 2H), 5,92 (d, =CH, J = 15,9 Hz, 1H), 6,98 (s a, NH, 1H), 7,29-7,18 (m, Ar-H, 5H), 7,69 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 7,84 (s a, NH, 1H), 8,24 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 41. 3-(4-(Ciclopentilamino)-2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)acrilonitrilo (8q)



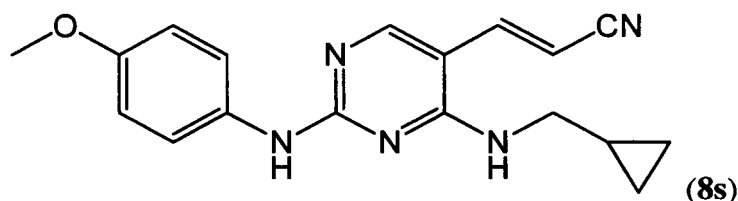
Comenzando a partir del compuesto **(7h)** y 2-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)piridina, se obtuvo el compuesto **(8q)** con un rendimiento del 50 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 1,59-1,53 (m, 2CH_2 , 4H), 1,70 (s a, CH_2 , 2H), 1,91 (s a, CH_2 , 2H), 2,20 (s, N- CH_3 , 3H), 2,36-2,20 (m, 2CH_2 , 4H), 3,67-3,63 (m, 2CH_2 , 4H), 4,29 (s a, N-CH-, 1H), 6,06 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 7,20 (d, Ar-H, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 8,31 (d, Ar-H, J = 6,2 Hz, 1H), 8,64 (s a, Ar-H, 2H), 9,31 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 42. 3-[4-(N-(Ciclopropilmetil)amino)-2-[4-(morfolin-4-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8r)



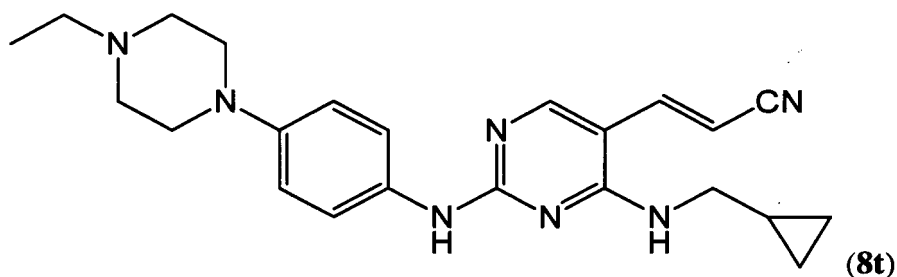
Comenzando a partir del compuesto **(7f)** y 4-(morfolin-4-il)anilina, se obtuvo el compuesto **(8r)** con un rendimiento del 50 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 0,32-0,30 (m, CH_2 , 2H), 0,64-0,62 (m, CH_2 , 2H), 1,14 (s a, C-H, 1H), 3,15 (s a, 2CH_2 , 4H), 3,39-3,35 (m, CH_2 , 2H), 3,89 (s a, 2CH_2 , 4H), 5,03 (s a, NH, 1H), 5,60 (d, =CH, J = 16,5 Hz, 1H), 6,92 (d, Ar-H, J = 7,4 Hz, 2H), 7,02 (d, NH, 1H), 7,29 (d, =CH, J = 16,2 Hz, 1H), 7,50 (d, Ar-H, J = 7,4 Hz, 2H), 8,09 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 43. 3-[4-(Ciclopentilamino)-2-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8s)



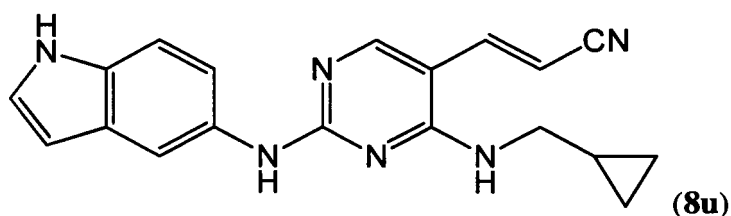
Comenzando a partir del compuesto **(6f)** y 4-metoxianilina, se obtuvo el compuesto **(8s)** con un rendimiento del 50 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 0,01 (s a, CH_2 , 2H), 0,22-0,20 (m, CH_2 , 2H), 0,89 (s a, C-H, 1H), 3,03-3,01 (m, CH_2 , 2H), 3,48 (s, OCH_3 , 3H), 5,81 (d, =CH, J = 15,9 Hz, 1H), 6,60 (d, Ar-H, J = 8,7 Hz, 2H), 7,29 (s a, NH, 1H), 7,48-7,39 (m, Ar-H & =CH, 3H), 8,12 (s, Ar-H, 1H), 9,14 (s, NH, 1H).

Ejemplo 44. 3-14-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilaminolpirimidin-5-il]acrilonitrilo (8t)



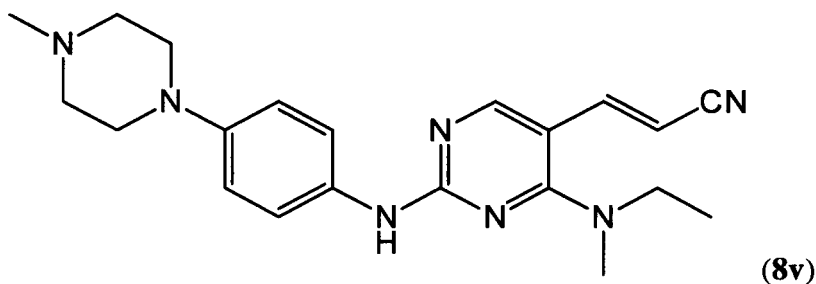
Comenzando a partir del compuesto **(7f)** y 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto **(8t)** con un rendimiento del 50 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 0,013 (s a, CH_2 , 2H), 0,22-0,199 (m, CH_2 , 2H), 0,81-0,76 (t, CH_3 , 3H), 0,89-0,85 (m, C-H, 1H), 2,15-2,06 (m, CH_2 , 2H), 2,26 (s a, CH_2 , 2H), 2,81 (s a, 2CH_2 , 4H), 3,09-3,01 (m, 2CH_2 , 4H), 5,79 (d, =CH, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, Ar-H, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,26 (s a, NH, 1H), 7,35 (d, Ar-H, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,43 (d, =CH, $J = 16,2$ Hz, 1H), 8,10 (s, Ar-H, 1H), 9,07 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 45. 3-[4-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-[(1H-indol-5-yl)amino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8u)



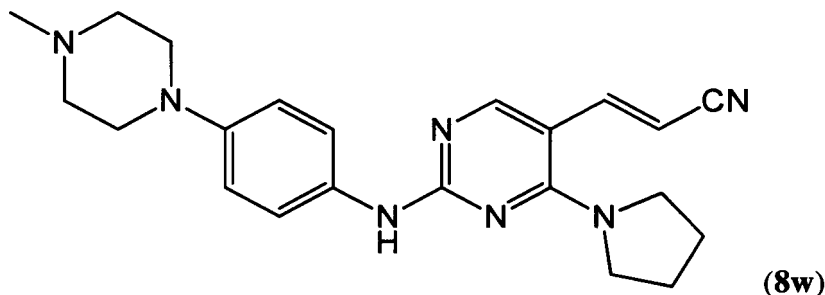
Comenzando a partir del compuesto **(7f)** y 5-aminoindol, se obtuvo el compuesto **(8u)** con un rendimiento del 50 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 0,27-0,27 (m, CH_2 , 2H), 0,47-0,44 (m, CH_2 , 2H), 1,18 (s a, C-H, 1H), 3,36 (s a, CH_2 , 2H), 6,05 (d, =CH, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,31 (s, Ar-H, 1H), 7,34-7,25 (m, Ar-H, 3H), 7,53 (s a, NH, 1H), 7,69 (d, =CH, $J = 16,2$ Hz, 1H), 8,07 (s, Ar-H, 1H), 8,37 (s, Ar-H, 1H), 9,35 (s a, NH, 1H), 10,92 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 46. 3-[4-(N-Etil-N-metilamino)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8v)



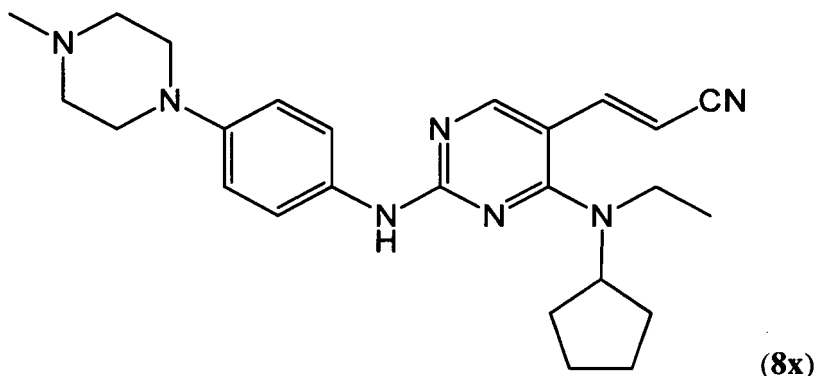
Comenzando a partir del compuesto **(7j)** y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto **(8v)** con un rendimiento del 50 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,25 (t, CH_3 , 3H), 2,36 (s, N- CH_3 , 3H), 2,61-2,58 (s a, 2CH_2 , 4H), 3,05 (s, N- CH_3 , 3H), 3,20-3,05 (s a, 2CH_2 , 4H), 3,50 (c, - CH_2 -, 2H), 5,44 (d, =CH, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, Ar-H, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, =CH, $J = 16,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, Ar-H, $J = 9$ Hz, 2H), 8,07 (s, Ar-H, 1H), 9,32 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 47. 3-[2-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilamino]-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acrilonitrilo (8w)



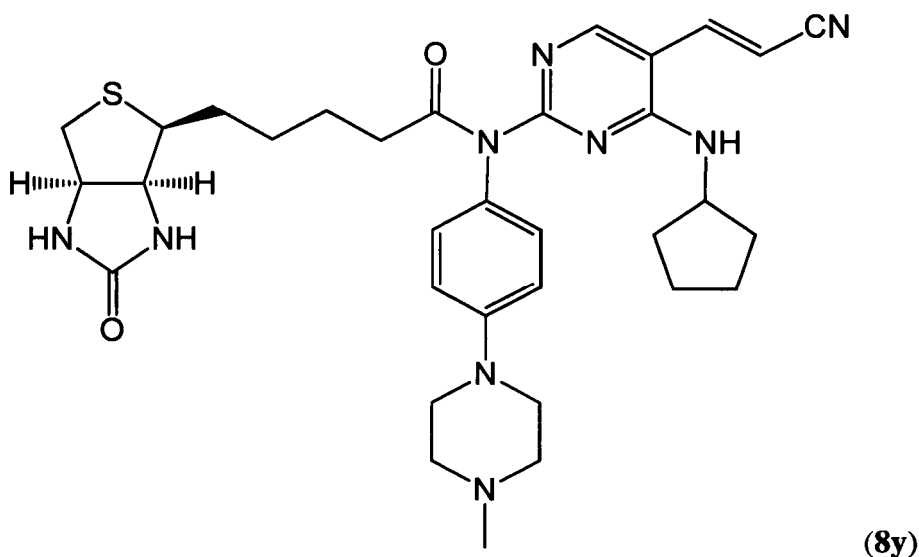
Comenzando a partir de **(7k)** y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto **(8w)** con un rendimiento del 50 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 2,00-1,95 (m, 2CH_2 , 4H), 2,27 (s, N- CH_3 , 3H), 2,62-2,58 (m, 2CH_2 , 4H), 3,20-3,17 (m, 2CH_2 , 4H), 3,68-3,63 (m, 2CH_2 , 4H), 5,40 (d, =CH, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, Ar-H, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,21 (d, NH, 1H), 7,50 (d, Ar-H, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,61 (d, =CH, $J = 16,2$ Hz, 1H), 8,08 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 48. 3-{4-(*N*-Ciclopentil-*N*-etilamin0)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo (**8x**)



Comenzando a partir del compuesto **(71)** y 4-(4-metil-piperazin-1-il)anilina, se obtuvo el compuesto **(8x)** con un rendimiento del 50 % usando el método descrito en el Procedimiento General G. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,18 (t, CH_3 , 3H), 1,90-1,58 (m, 4CH_2 , 8H), 2,37 (s, N- CH_3 , 3H), 2,62-2,58 (m, 2CH_2 , 4H), 3,21-3,17 (m, 2CH_2 , 4H), 3,47-3,40 (c, CH_2 , 2H), 4,20-4,15 (m, N-CH-, 1H), 5,55 (d, =CH, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, Ar-H, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,29 (d, =CH, $J = 16,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, Ar-H, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,10 (s, Ar-H, 1H), 9,30 (s a, NH, 1H).

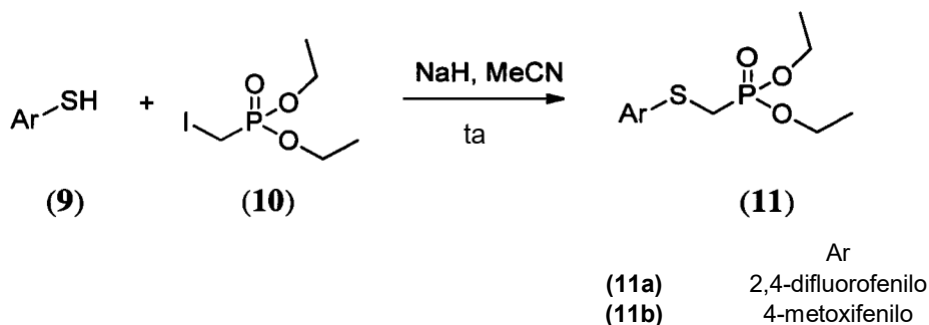
Ejemplo 49. *N*-[5-(2-Cianovinil)-4-(ciclopentilaminorimidin-2-il)-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamida (**8y**)



Se recogieron biotina (1,22 mmol), EDC (2,4 mmol), DMAP (1,22 mmol) en DMF (40 ml) y se agitó a TA durante 10 min. Se añadió el compuesto **(8h)** (1,22 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM, y se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 1,35-1,32 (m, CH, 2H), 1,88-1,61 (m, 6CH_2 , 12H), 1,92-1,88 (m, CH_2 , 2H), 2,38 (s, N- CH_3 , 3H), 2,62-2,59 (m, 2CH_2 , 4H), 3,18-3,16 (m, C-H, 1H), 3,26-3,23 (m, 2CH_2 , 4H), 4,14-4,10 (m, C-H, 1H), 4,36-4,32 (m, C-H, 1H), 4,54-4,50 (m, C-H, 1H), 4,73 (s a, NH, 1H), 5,04 (s a, NH, 1H), 5,26 (s a, NH, 1H), 5,78 (d, =CH, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, Ar-H, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,12 (d, Ar-H, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,21 (d, =CH, $J = 16,5$ Hz, 1H), 8,26 (s, Ar-H, 1H).

Procedimiento General H. Preparación de ésteres dietílicos del ácido arilsulfanilmetilfosfónico (11)

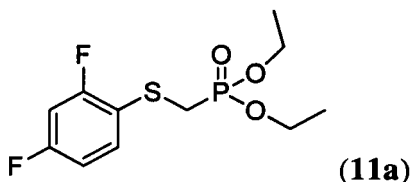
Se prepararon los compuestos **(11a)** y **(11b)** por el procedimiento descrito a continuación y se ilustran en el Esquema 19.



Esquema 19

- 5 A una solución a temperatura ambiente de NaH (al 60 % en aceite mineral, 1,2 equiv.) en acetonitrilo en una atmósfera de argón, se le añadió gota a gota ariltiol **(9)** (1 equiv.). Después de 30 min, se añadió yodometildietilfosfonato **(10)** (1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de interrumpirse la reacción con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el sulfano **(11)** correspondiente, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

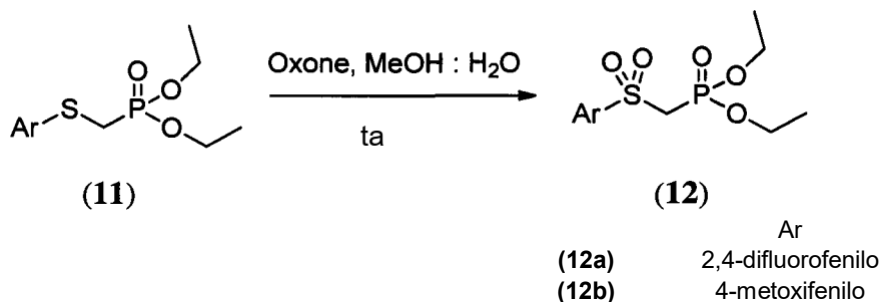
Preparación 31. Éster dietílico del ácido (2,4-difluorofenilsulfanilmetil)-fosfónico **(11a)**



- 15 Comenzando a partir 2,4-difluorobencenotiol **(9a)** y yodometildietilfosfonato **(10)**, se obtuvo el compuesto **(11a)** en 75 % usando el método descrito en el Procedimiento General H. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 7,52-7,45 (m, Ar-H, 1H), 6,82-6,75 (m, Ar-H, 2H), 4,06-3,99 (m, -OCH₂-, 4H), 3,03 (d, P-CH₂-, J = 13,2 Hz, 2H), 0,83-0,76 (m, -CH₃, 6H).

20 Procedimiento General I. Síntesis de éster dietílico del ácido arilsulfonilmetilfosfónico **(12)**

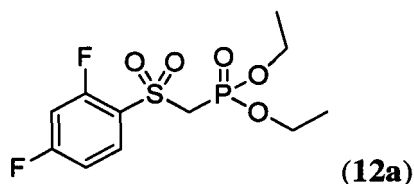
Se prepararon los compuestos **(12a)** y **(12b)** por el procedimiento descrito a continuación y se ilustran en el Esquema 20.



Esquema 20

- 25 A una solución agitada de sulfano **(11)** (1 equiv.) en una mezcla 1/1 de MeOH/H₂O se le añadió lentamente peroximonosulfato potásico (10 equiv.) y la mezcla correspondiente se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, el MeOH se evaporó, el residuo se disolvió en DCM y se filtró a través de tierras diatomeas. Se añadió agua a la solución resultante y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto puro **(12)**.

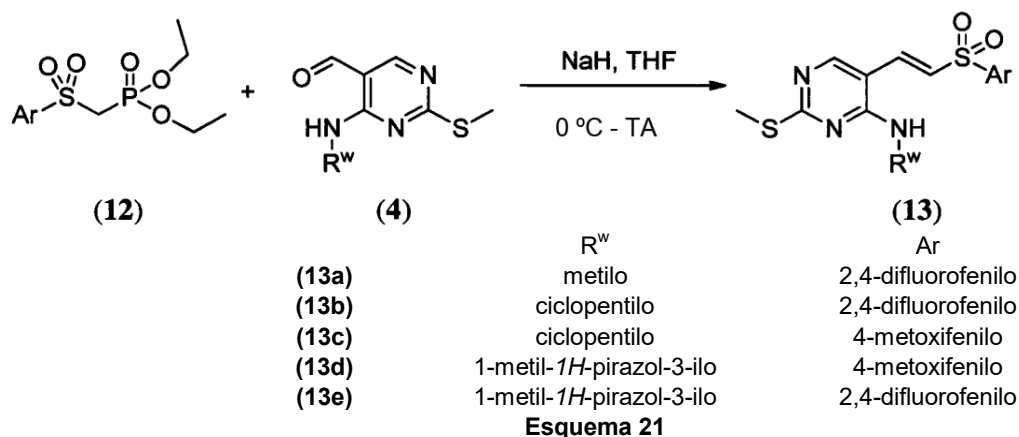
Preparación 32. Éster dietílico del ácido (2,4-difluorobencenosulfonilmetil)fosfónico **(12a)**



Comenzando a partir del éster dietílico del ácido (2,4-difluorofenilsulfonilmetil)fosfónico (**11a**) y peroximonosulfato potásico, se obtuvo el compuesto (**12a**) con un rendimiento del 70 % usando el método descrito en el Procedimiento General H. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 7,97-7,89 (m, Ar-H, 1H), 7,04-6,89 (m, Ar-H, 2H), 4,13-4,03 (m, $-\text{OCH}_2-$, 4H), 3,85 (d, P- CH_2- , $J = 16,2$ Hz, 2H), 0,81-0,76 (m, $-\text{CH}_3$, 6H).

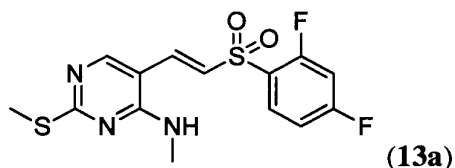
Procedimiento General J. Síntesis de {5-[2-arilsulfonil]vinil}-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il}alquilaminas (**13**)

- 10 Se prepararon los compuestos (**13a**)-(13e) por el procedimiento descrito a continuación y se ilustran en el Esquema 21.



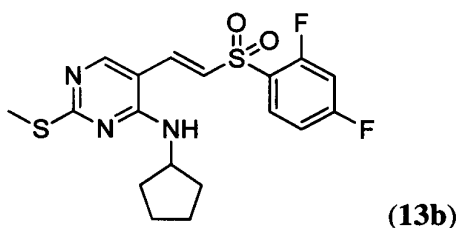
- 15 A una solución de fosfonato (**12**) (1,5 equiv.) en THF, se le añadió NaH (1,5 equiv.) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, esta solución se añadió a una solución de aldehído (**4**) (1 equiv.) disuelto en THF. Después, el baño de hielo se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Se añadieron una solución saturada de NH_4Cl y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía con acetato de etilo al 30 % en hexano para proporcionar el producto puro (**13**).

- 20 **Ejemplo 50. Síntesis de 5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil}-N-metil-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina (13a)**



- 25 Comenzando a partir de éster dietílico del ácido (2,4-difluorobencenosulfonilmetil)fosfónico (**12a**) y 4-N-metilamino-2-(metilsulfanil)pirimidincarboxaldehído (**4b**), se obtuvo el compuesto (**13a**) con un rendimiento del 70 % usando el método descrito en el Procedimiento General J. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 8,14 (s, Ar-H, 1H), 8,06-7,99 (m, Ar-H, 1H), 7,63 (d, $=\text{C}-\text{H}$, $J = 15,3$ Hz), 7,11-7,05 (m, Ar-H, 1H), 7,01-6,94 (m, Ar-H, 1H), 6,84 (d, $=\text{C}-\text{H}$, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,10 (d, N- CH_3 , $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,56 (s, S- CH_3 , 3H).

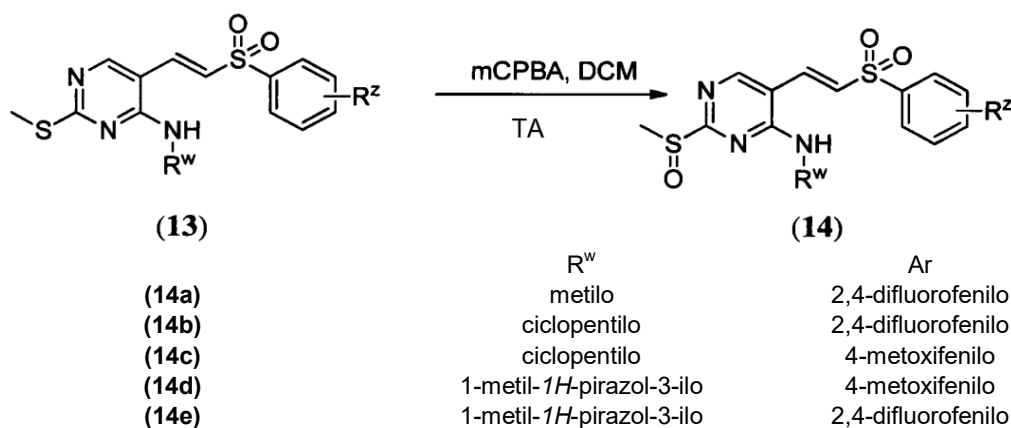
- 30 **Ejemplo 51. Síntesis de N-Ciclopentil-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]vinil}-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina (13b)**



Comenzando a partir de éster dietílico del ácido (2,4-difluorobencenosulfonilmetil)fosfónico (**12a**) y 4-ciclopentilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído (**4h**), se obtuvo el compuesto (**13b**) con un rendimiento del 75 % usando el método descrito en el Procedimiento General J. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 8,12 (s, Ar-H, 1H), 8,07-7,99 (m, Ar-H, 1H), 7,58 (d, =C-H, J = 16,2 Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, Ar-H, 1H), 7,06-6,95 (m, Ar-H, 1H), 6,85 (d, =C-H, J = 16,5 Hz, 1H), 5,09 (d, N-H, J = 6,3 Hz, 1H), 4-53-4,46 (m, C-H, 1H), 2,54 (s, S-CH₃, 3H), 2,20-2,10 (m, -CH₂-, 2H), 1,81-1,72 (m, -CH₂-, 4H), 1,68-1,66 (m, -CH₂-, 2H).

Procedimiento General K. Síntesis de alquil-[5-[2-(arilsulfonil)-vinil]-2-metanosulfonil-pirimidin-4-il]-amina (**14**)

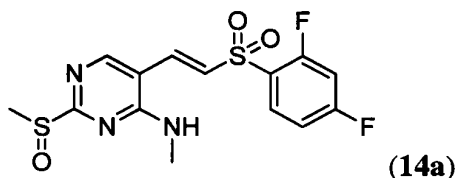
Se prepararon los compuestos (**14a**)-(14e) por el procedimiento descrito a continuación y se ilustran en el Esquema 22.



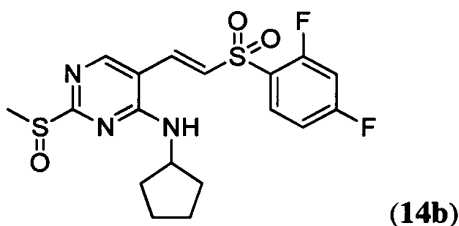
Esquema 22

Una solución del compuesto (**13**) (1 equiv.) y mCPBA (1,25 equiv.) en DCM se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el producto (**14**) y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 52. Síntesis de 5-[2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil]-N-metil-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-amina (**14a**)



Ejemplo 53. Síntesis de N-Ciclopentil-5-[2-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]vinil]-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-amina (**14b**)

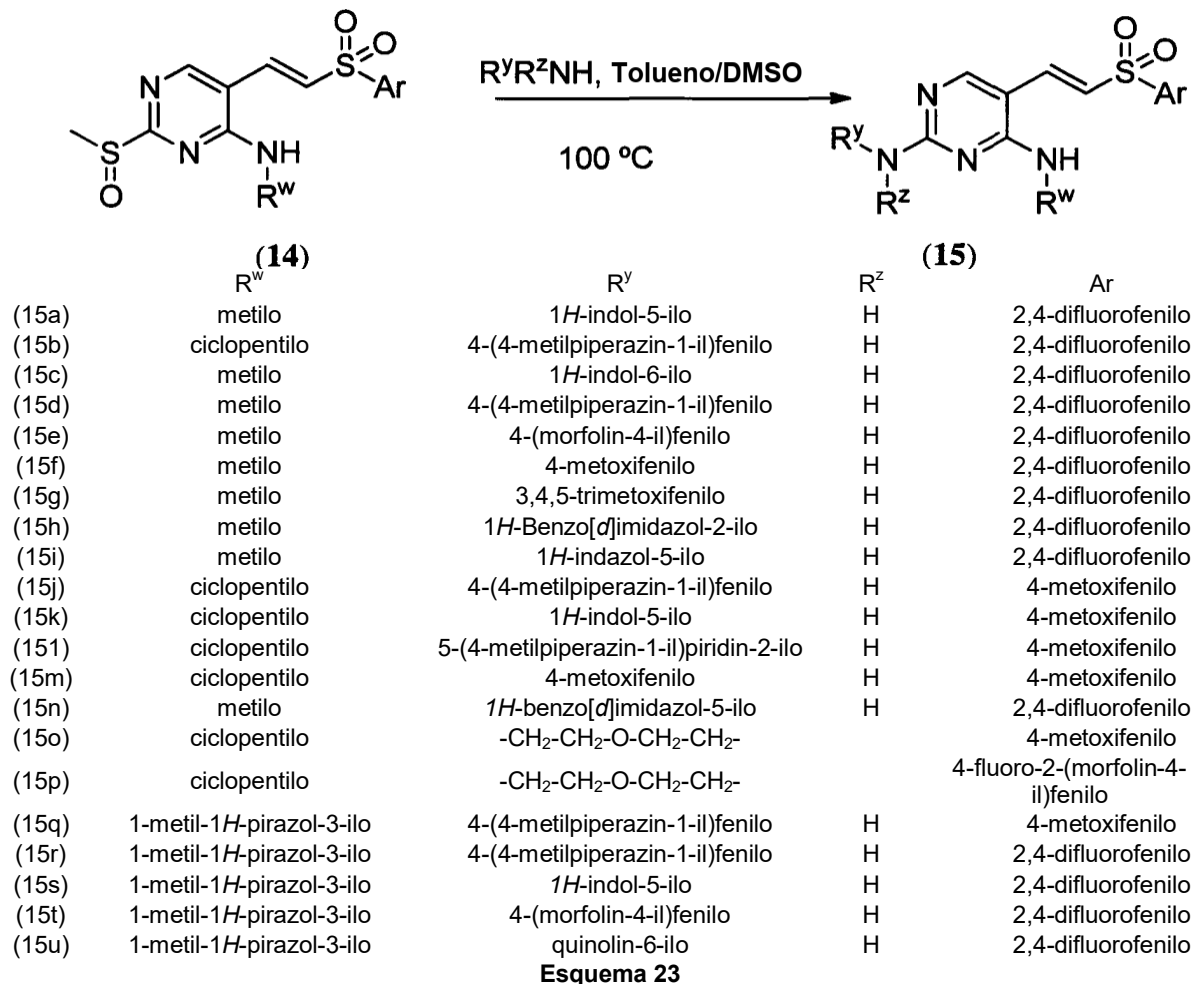


Procedimiento General L. Síntesis de 5-(arilsulfonilvinil)-N⁴-alquil-N²-aril-pirimidin-2,4-diamina 2-sustituída

(15)

Los compuestos (15a) - (15u) se prepararon por el procedimiento descrito a continuación y se ilustran en el Esquema 23.

5

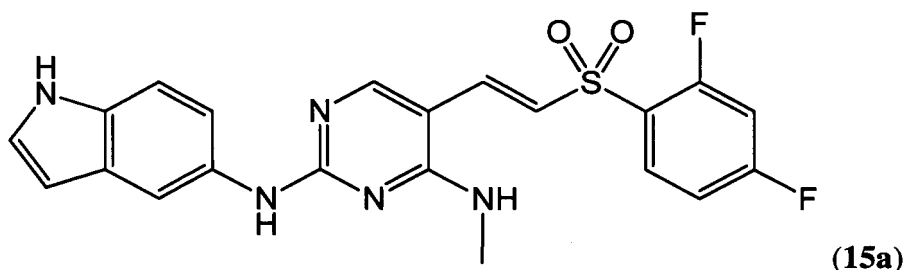


Esquema 23

Una mezcla que contenía el compuesto (14) (1 equiv.) y una amina (1,2 equiv.) en tolueno/DMSO se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar y los sólidos se recogieron por filtración. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 2-4 % en cloroformo como eluyentes para dar el compuesto purificado (15).

10

Ejemplo 54. 5-{2-[2,4-(Difluorofenil)sulfonil]vinil}-*N*²-(1*H*-indol-5-il)-*N*⁴-metilpirimidin-2,4-diamina (15a)

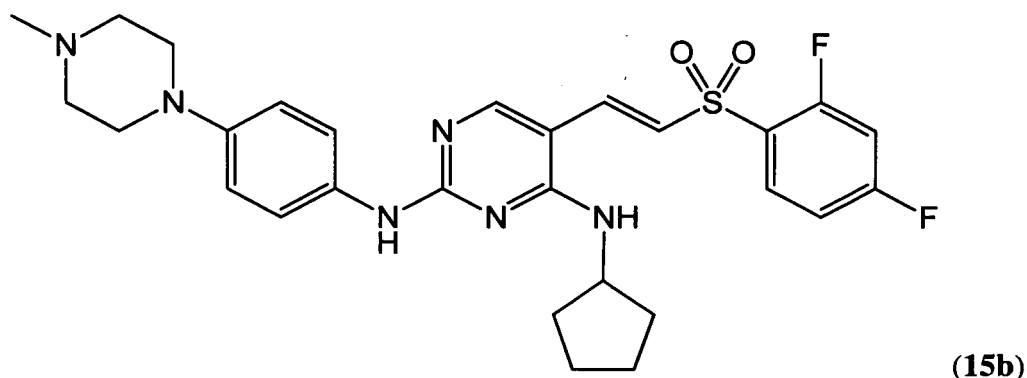


15

Comenzando a partir del compuesto (14a) y 5-aminoindol, se obtuvo el compuesto (15a) con un rendimiento del 55 % usando el método descrito en el Procedimiento General L. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 10,91 (s, NH, 1H), 9,46 (s, NH, 1H), 8,42 (s, Ar-H, 1H), 8,04-7,93 (m, NH & Ar-H, 2H), 7,72 (d, =CH, J = 15,0 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, Ar-H, 2H), 7,41-7,26 (m, Ar-H, 4H), 7,15 (d, =CH, J = 15,3 Hz, 1H), 6,33 (s, Ar-H, 1H), 2,93 (d, N-CH₃, J = 4,2 Hz, 3H).

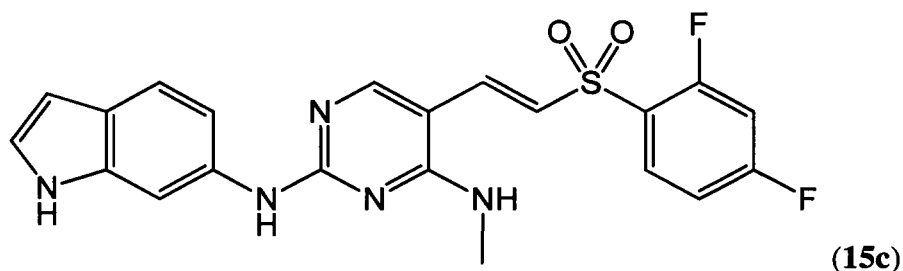
20

Ejemplo 55. Síntesis de *N*⁴-Ciclopentil-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]vinil}-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina (15b)



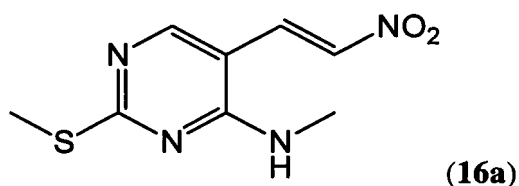
Comenzando a partir del compuesto **(14b)** y 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina, se obtuvo el compuesto **(16b)** con un rendimiento del 60 % usando el método descrito en el Procedimiento General L. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ 8,12 (s, Ar-H, 1H), 8,05-7,97 (m, Ar-H, 1H), 7,58-7,48 (m, =CH & Ar-H, 3H), 7,08-6,90 (m, Ar-H, 4H), 6,62 (d, =H, J = 15,9 Hz, 1H), 5,08 (d, N-H, J = 6,3 Hz, 1H), 4,46-4,44 (m, C-H, 1H), 3,21-3,17 (m, -CH₂, 4H), 2,61-2,58 (m, -CH₂, 4H), 2,36 (s, N-CH₃, 3H), 2,18-2,05 (m, -CH₂, 2H), 1,77-1,69 (m, -CH₂, 4H), 1,53-1,51 (m, -CH₂, 2H).

Ejemplo 56. Síntesis de 5-{2-[2,4-(Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-N²-(1H-indol-6-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina (15c)



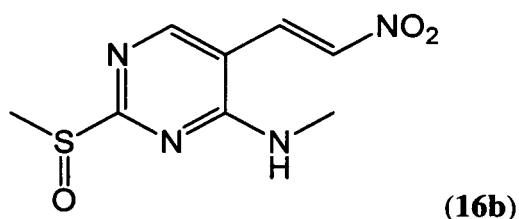
Comenzando a partir {5-[2-(2,4-difluoro-bencenosulfonyl)-vinil]-2-metanosulfinil-pirimidin-4-il}-metil-amina **(14a)** y 6-aminoindol, se obtuvo el compuesto **(15c)** con un rendimiento del 50 % usando el método descrito en el Procedimiento General L. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ 10,99 (s, NH, 1H), 9,58 (s, NH, 1H), 8,44 (s, Ar-H, 1H), 8,15 (s a, NH, 1H), 8,02-7,94 (m, Ar-H, 1H), 7,73 (d, =CH, J = 15,0 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, Ar-H, 2H), 7,40-7,33 (m, Ar-H, 2H), 7,26-7,16 (m, 2Ar-H & =CH, 3H), 6,32 (s, Ar-H, 1H), 2,98 (d, N-CH₃, J = 4,2 Hz, 3H).

Ejemplo 57. N-metil-2-(metilsulfinil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina (16a)



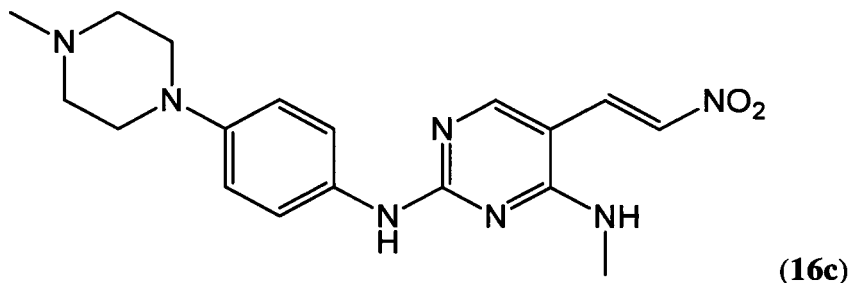
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(4b)** a través de la reacción con nitrometano y acetato amónico en ácido acético a 70 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió entre DCM y agua, y la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. y salmuera, después se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó.

Ejemplo 58. N-metil-2-(metilsulfinil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina (16b)



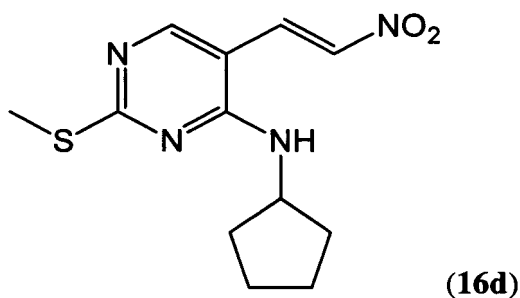
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(16a)** por un método análogo al que se ha descrito en el Procedimiento General F.

Ejemplo 59. *N*⁴-metil-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2-nitrovinil)pirimidin-2,4-diamina (16c)



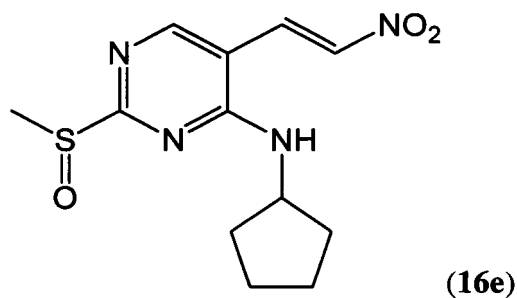
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(16b)** y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por un método análogo al que se ha descrito en el Procedimiento General G.

Ejemplo 60. *N*-Ciclopentil-2-(metilsulfanil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina (16d)



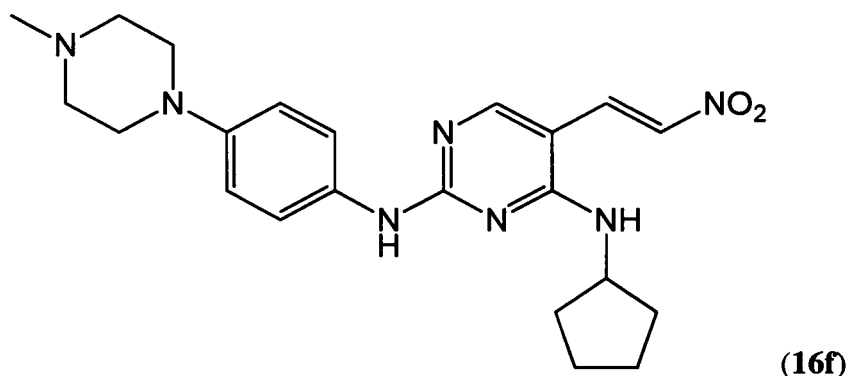
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(4h)** por un método análogo al que se ha descrito para la preparación del compuesto **(16a)**.

Ejemplo 61. *N*-Ciclopentil-2-(metilsulfinil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina (16e)



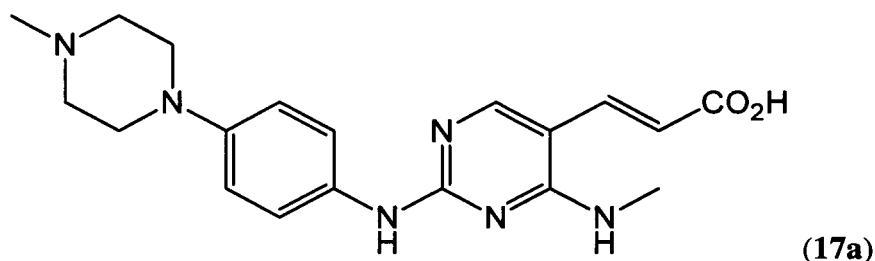
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(16d)** por un método análogo al que se ha descrito en el Procedimiento General F.

Ejemplo 62. *N*⁴-Ciclopentil-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2-nitrovinil)pirimidin-2,4-diamina (16f)



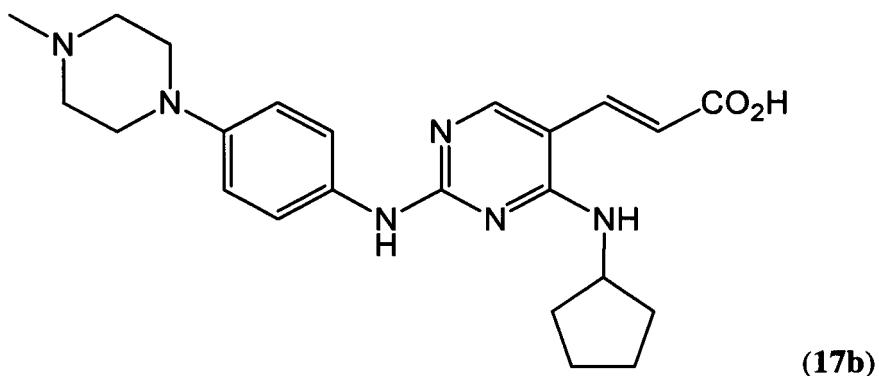
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(16e)** y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por un método análogo al que se ha descrito en el Procedimiento General G.

Ejemplo 63. Ácido 3-(4-(metilamino)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il)acrílico (17a)



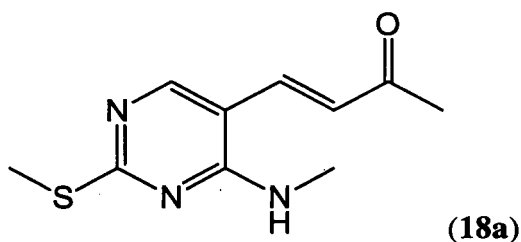
El compuesto **(8b)** se calentó en ácido clorhídrico (1:1 de HCl conc./H₂O) a reflujo. Cuando el material de partida se consumió (como se determinó por TLC), el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purifica por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluoroacético.

Ejemplo 64. Ácido 3-(4-(ciclopentilamino)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il)acrílico (17b)



El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(8h)** por un método análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 63.

Ejemplo 65. 4-[4-(Metilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona (18a)

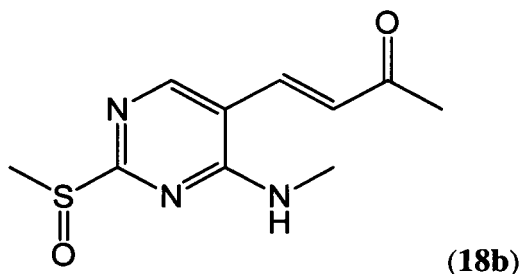


El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(4b)** a través de la reacción con dietil(2-

oxopropil)fosfonato e hidruro sódico en THF. Cuando la reacción se completó, se añadió butanol para inactivar cualquier hidruro sódico sin reaccionar, seguido de la adición de agua. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió entre DCM y agua, y la capa orgánica se lavó NaHCO₃ ac. y salmuera, después se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó.

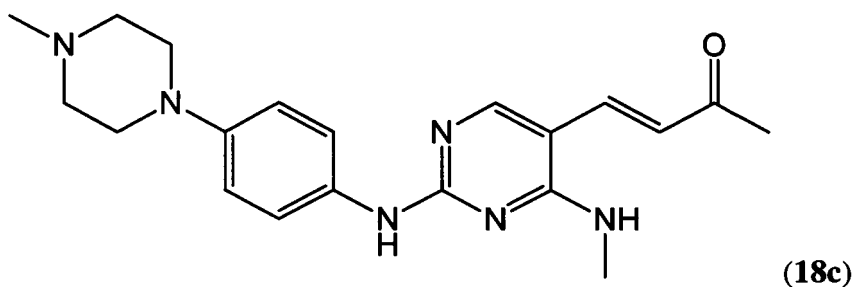
5

Ejemplo 66. 4-[4-(Metilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona (18b)



10 El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(18a)** por un método análogo al que se ha descrito en el Procedimiento General F.

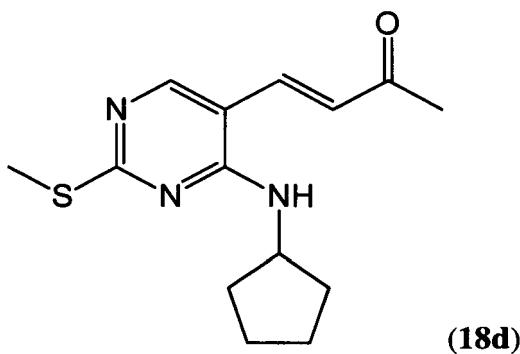
Ejemplo 67. 4-[4-(Metilamino)-2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona (18c)



15

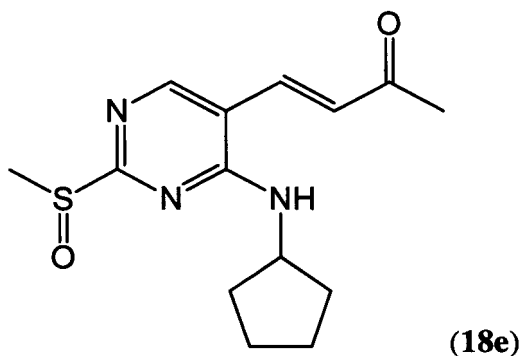
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(18b)** y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por un método análogo al que se ha descrito en el Procedimiento General G.

20 **Ejemplo 68. 4-[4-(Ciclopentilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona (18d)**



25 El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(4h)** por un método análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 65.

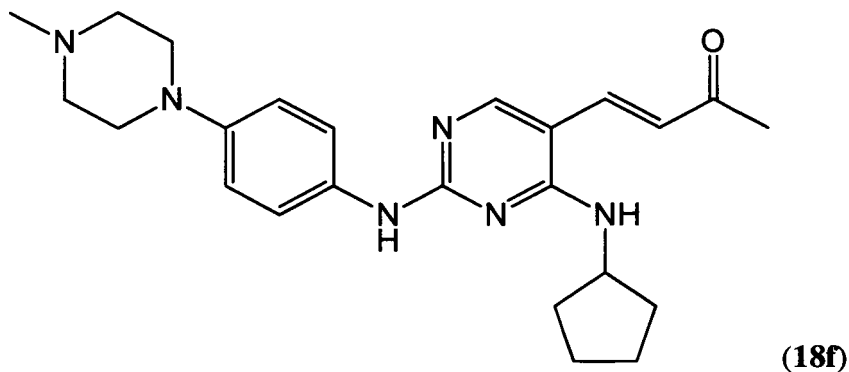
Ejemplo 69. 4-[4-(Ciclopentilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona (18e)



El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(18d)** por un método análogo al que se ha descrito en el Procedimiento General F.

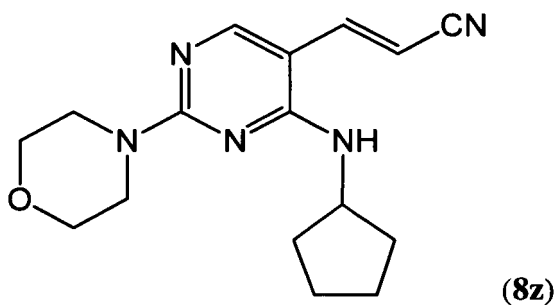
5

Ejemplo 70. 4-(4-(Ciclopentilamino)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il)but-3-en-2-ona (18f)



10 El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(18e)** y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por un método análogo al que se ha descrito en el Procedimiento General G.

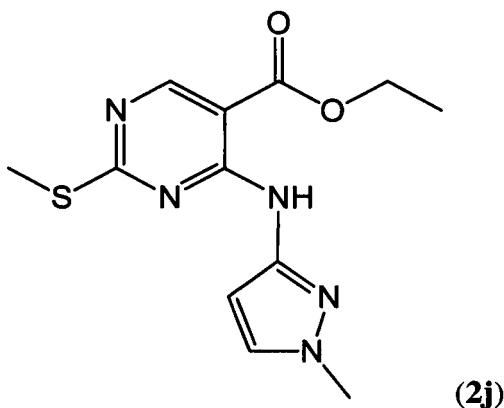
Ejemplo 71. (E)-3-[4-(Ciclopentilamino)-2-morfolinopirimidin-5-il]acrilonitrilo (8z)



15

El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(7h)** y morfolina por el método del Procedimiento General G.

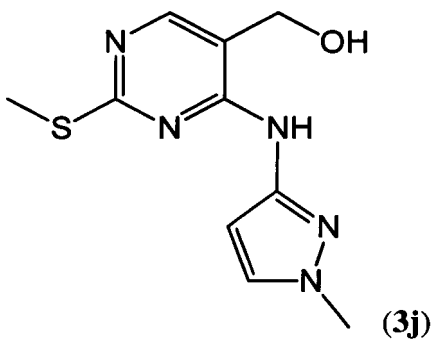
20 **Preparación 33. Éster etílico del ácido 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (2j)**



El compuesto del título se preparó partiendo de éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (1) y 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina mediante el procedimiento del Procedimiento General A.

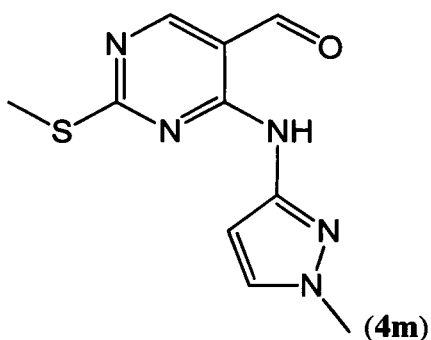
5

Preparación 34. [4-[(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-(metiltio)pirimidin-5-il]metanol (3j)



10 El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (2j) por el método del Procedimiento General B.

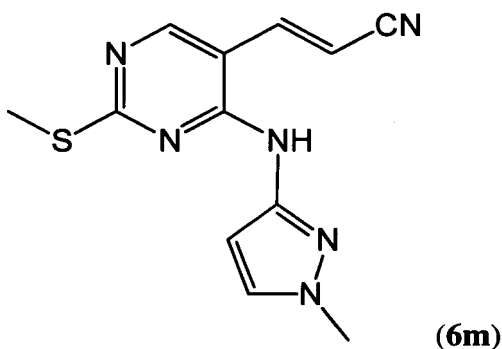
Preparación 35. 4-[(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxaldehído (4m)



15

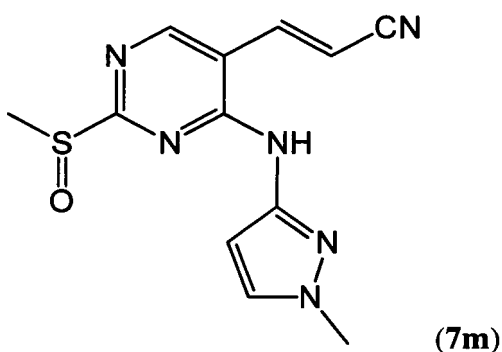
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (3j) por el método del Procedimiento General C.

Ejemplo 72. (*E*)-3-{4-[(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il}acrilonitrilo (6m)



El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(4m)** por el método del Procedimiento General D.

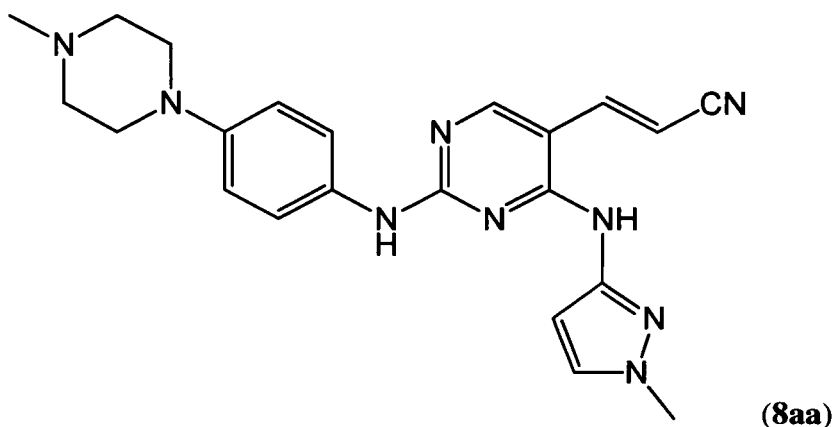
5 **Ejemplo 73.** (*E*)-3-(4-[(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il)acrilonitrilo (**7m**).



El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(4m)** por el método del Procedimiento General E.

10

Ejemplo 74. (*E*)-3-(4-[(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il)acrilonitrilo (**8aa**)

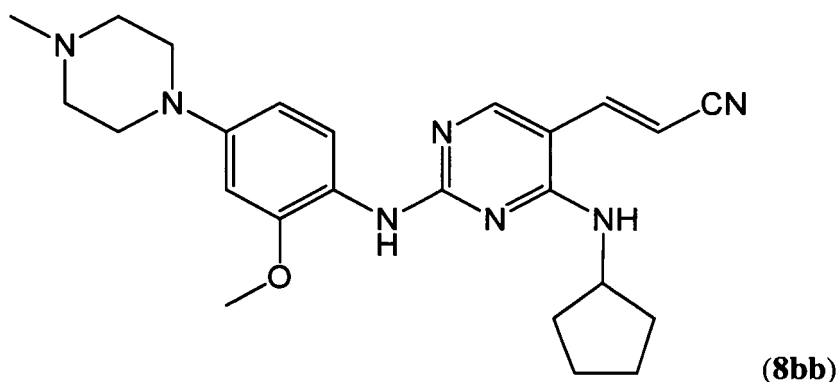


15

El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(7m)** and 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por el método del Procedimiento General G. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 2,22 (s, NCH₃, 3H), 2,46-2,43 (m, CH₂, 4H), 3,08-3,05 (m, CH₂, 4H), 3,80 (s, NCH₃, 3H), 6,28 (s a, NH, 1H), 6,84 (s a, Ar-H, 2H), 7,49-7,46 (d, Ar-H, J = 9,0 Hz, 2H), 7,65 (s a, Ar-H, 1H), 8,41 (s, Ar-H, 1H), 9,51 (s a, Ar-H, 1H), 9,75 (s a, NH, 1H).

20

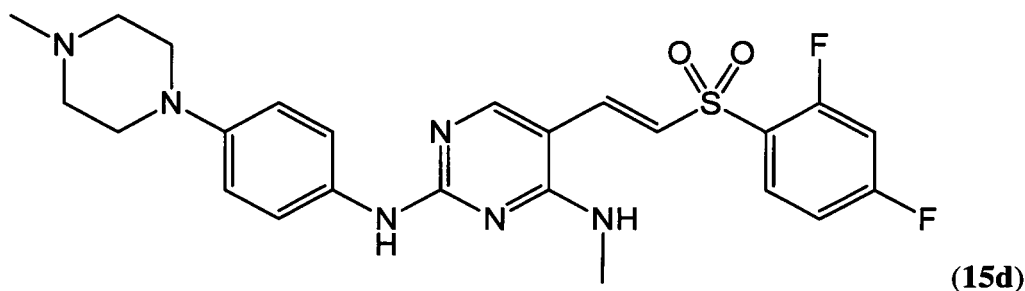
Ejemplo 75. (*E*)-3-[4-(Ciclopentilamino)-2-{[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirimidin-5-il]acrilonitrilo (**8bb**)



(8bb)

El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (7h) y 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por el método del Procedimiento General G. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,82-1,70 (m, CH₂, 6H), 2,19-2,06 (m, CH₂, 2H), 2,39 (s, NCH₃, 3H), 2,69-2,66 (m, CH₂, 4H), 3,25-3,21 (m, CH₂, 4H), 3,89 (s, OCH₃, 3H), 4,51-4,45 (m, CH, 1H), 4,95 (s a, NH, 1H), 5,54 (d, =CH, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,56-6,53 (m, Ar-H, & =CH, 2H), 7,24-7,19 (m, Ar-H, 1H), 7,55 (s a, Ar-H, 1H), 8,08 (s, Ar-H, 1H), 8,35 (s a, NH, 1H).

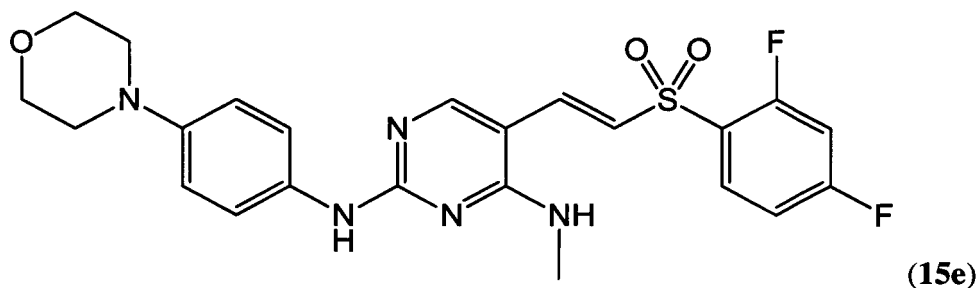
Ejemplo 76. (*E*)-5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-*N*⁴-metil-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina (15d)



(15d)

El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (14a) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por el método del Procedimiento General L. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 2,21 (s, NCH₃, 3H), 2,45-2,42 (m, CH₂, 4H), 2,89 (d, NHCH₃, *J* = 4,5 Hz, 3H), 3,07-3,04 (m, CH₂, 4H), 6,88-6,85 (m, Ar-H, 2H), 7,15 (d, =CH, *J* = 15,3 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, Ar-H, 1H), 7,64-7,54 (m, Ar-H & NH, 4H), 7,71 (d, =CH, *J* = 15 Hz, 1H), 8,01-7,93 (m, Ar-H, 1H), 8,41 (s, Ar-H, 1H), 9,44 (s a, NH, 1H).

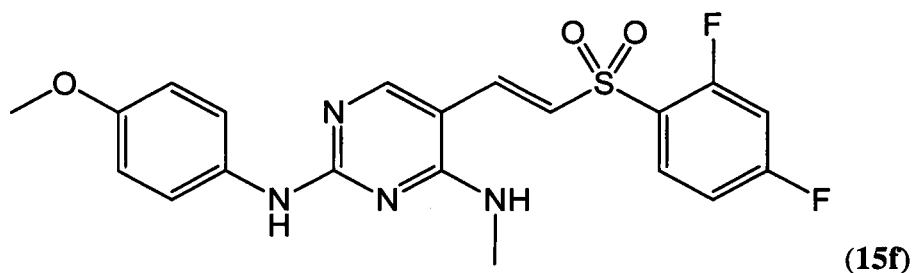
Ejemplo 77. (*E*)-5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-*N*⁴-metil-*N*²-(4-morfolinofenil)pirimidin-2,4-diamina (15e)



(15e)

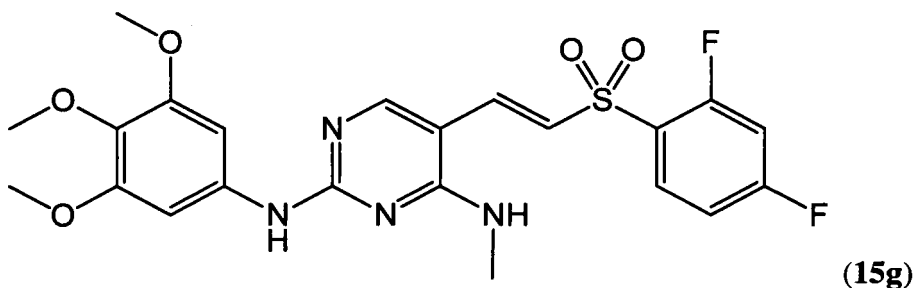
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (14a) y 4-morfolinoanilina por el método del Procedimiento General L. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 2,90 (s a, NHCH₃, 3H), 3,03 (s a, CH₂, 4H), 3,72 (s a, CH₂, 4H), 6,89-6,86 (m, Ar-H, 2H), 7,16 (d, =CH, *J* = 15,0 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, Ar-H, 1H), 7,73-7,55 (m, Ar-H, =CH & NH, 5H), 8,01-7,93 (m, Ar-H, 1H), 8,41 (s, Ar-H, 1H), 9,46 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 78. (*E*)-5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-*N*²-(4-metoxifenil)-*N*⁴-metilpirimidin-2,4-diamina (15f)



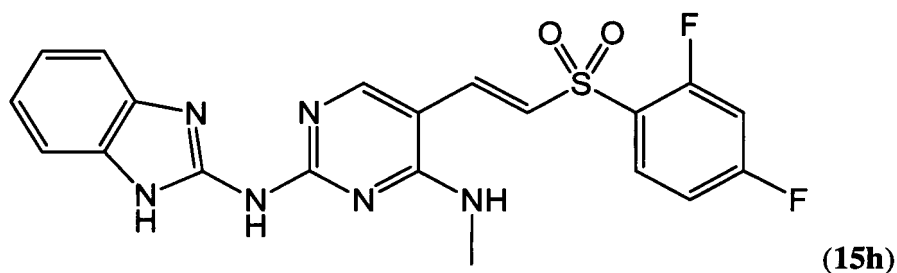
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(14a)** y 4-metoxianilina por el método del Procedimiento General L. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 2,89 (s a, NHCH_3 , 3H), 3,71 (s, OCH_3 , 3H), 6,90-6,88 (m, Ar-H, 2H), 7,16 (d, $=\text{CH}$, $J = 15,3$ Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, Ar-H, 1H), 7,61-7,58 (m, Ar-H 2H), 7,74-7,68 (m, Ar-H & $=\text{CH}$, 3H), 8,01-7,93 (m, Ar-H, 1H), 8,42 (s, Ar-H, 1H), 9,50 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 79. (E)-5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}- N^4 -metil- N^2 -(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2,4-diamina (15g)



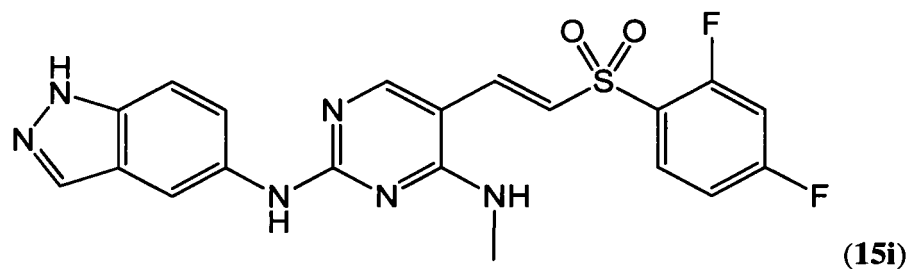
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(14a)** y 3,4,5-trimetoxianilina por el método del Procedimiento General L. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 2,88 (s a, NHCH_3 , 3H), 3,82 (s, OCH_3 , 3H), 3,86 (s, OCH_3 , 6H), 6,72 (d, $=\text{CH}$, $J = 15,3$ Hz, 1H), 6,95-6,91 (m, Ar-H, 1H), 6,98 (s, Ar-H, 2H), 7,08-7,01 (m, Ar-H 1H), 7,62 (d, $=\text{CH}$, $J = 15,0$ Hz, 1H), 7,99-7,96 (m, Ar-H, 1H), 8,15 (s, Ar-H, 1H), 8,35 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 80. (E)- N^2 -(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]vinil}- N^4 -metilpiridin-2,4-diamina (15h)



El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(14a)** y 1H-benzo[d]imidazol-2-amina por el método del Procedimiento General L. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 3,03 (d, NHCH_3 , $J = 4,2$ Hz, 3H), 7,02-6,95 (m, Ar-H, 1H), 7,12-7,09 (m, Ar-H, 1H), 7,19-7,17 (m, Ar-H, 1H), 7,43-7,37 (m, Ar-H 1H), 7,67-7,53 (m, Ar-H & $=\text{CH}$, 2H), 7,88-7,83 (m, $=\text{CH}$ & NH, 3H), 8,07-7,98 (m, Ar-H, 1H), 8,34-8,30 (m, Ar-H & NH, 2H), 8,69 (s, Ar-H, 1H).

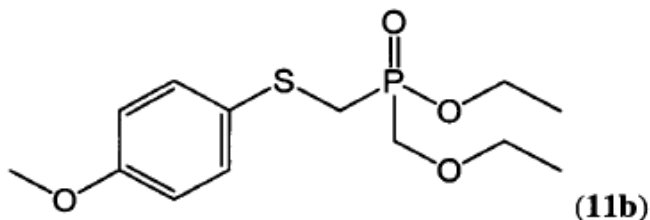
Ejemplo 81. (E)-5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}- N^2 -(1H-indazol-5-il)- N^4 -metilpirimidin-2,4-diamina (15i)



El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(14a)** y 1H-indazol-5-amina por el método del Procedimiento General L. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 2,94 (s a, NHCH_3 , 3H), 7,17 (d, $=\text{CH}$, $J = 15,0$ Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, Ar-H, 2H), 7,64-7,55 (m, Ar-H 3H), 7,74 (d, $=\text{CH}$, $J = 15,0$ Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, Ar-H, 2H), 8,29 (s a, NH, 1H), 8,45 (s, Ar-H, 1H), 9,65 (s a, NH, 1H), 12,91 (s, NH, 1H).

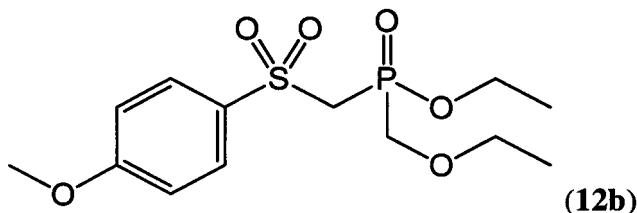
5

Preparación 36. Éster dietílico del ácido (4-metoxisulfanilmetil)-fosfónico (11b)



10 El compuesto del título se preparó partiendo de 4-metoxibencenotiol **(10b)** y yodometildietilfosfonato **(10)** por el método del Procedimiento General H.

Preparación 37. Éster dietílico del ácido (4-metoxisulfonilmetil)-fosfónico (12b)

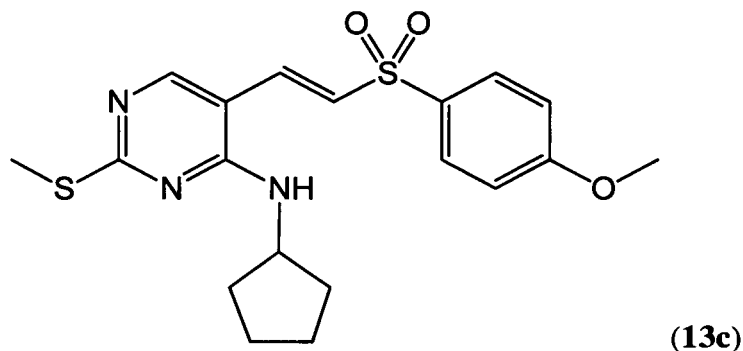


15

El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(11b)** por el método del Procedimiento General I.

Ejemplo 82. (E)-N-Ciclopentil-5-(2-((4-metoxifenil)sulfonyl)vinil)-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina (13c)

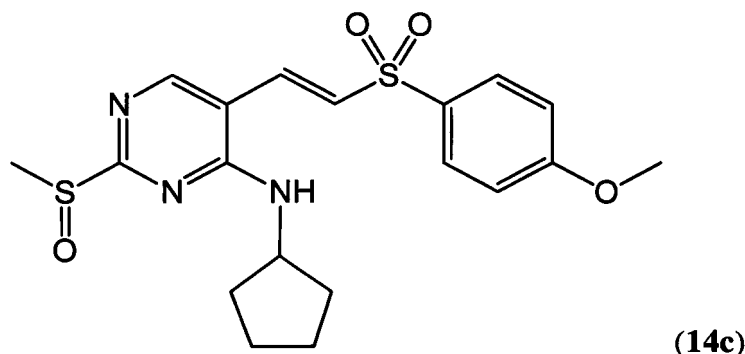
20



El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(12b)** y aldehído **(4h)** por el método del Procedimiento General J.

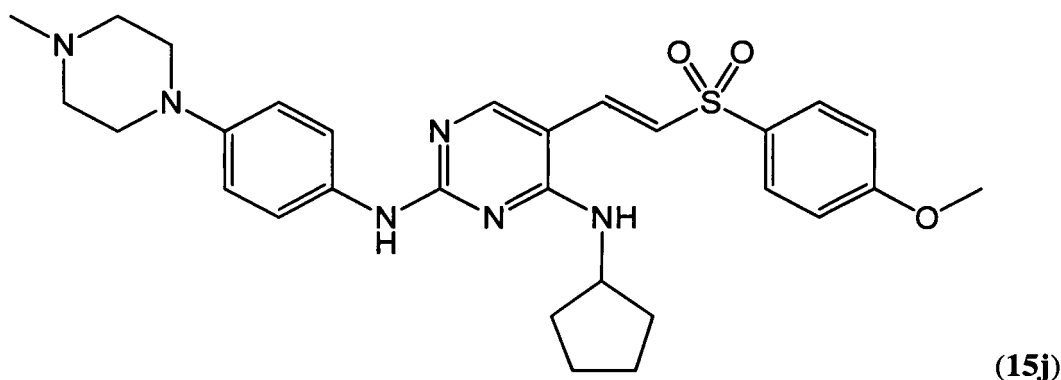
25

Ejemplo 83. (E)-N-Ciclopentil-5-[2-[(4-metoxifenil)sulfonyl]vinil]-2-(metilsulfinil)pirimidin-4-amina (14c)



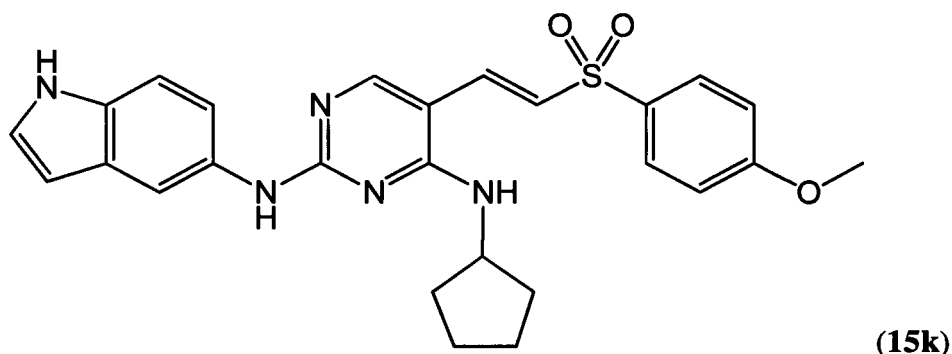
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(13c)** y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por el método del Procedimiento General K.

Ejemplo 84. (E)-N⁴-Ciclopentil-5-{2-[(4-metoxifenil)sulfonyl]vinil}-N²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina (15j)



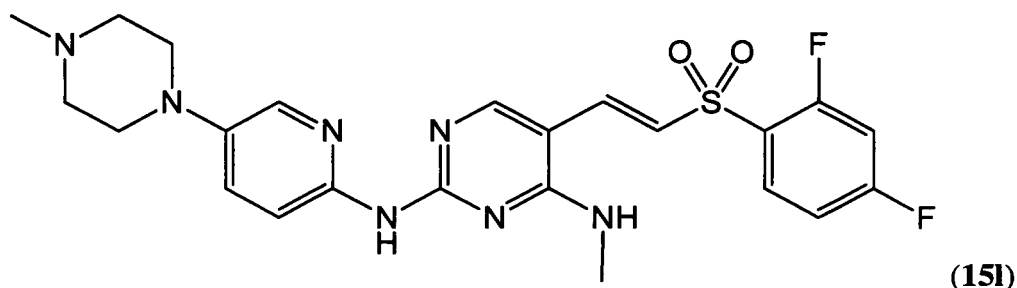
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(14c)** y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por el método del Procedimiento General L. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,83-1,70 (m, CH₂, 6H), 2,37-2,07 (m, CH₂, 2H), 2,37 (s, NCH₃, 3H), 2,62-2,37 (m, CH₂, 4H), 3,21-3,17 (m, CH₂, 4H), (3,89 (s, OCH₃, 3H), 4,46-4,39 (m, C-H, 1H), 5,02 (s a, NH, 1H), 6,50 (d, =CH, *J* = 15,3 Hz, 1H), 6,94-6,91 (m, Ar-H, 2H), 7,04-7,01 (m, Ar-H, 2H), 7,08 (s a, NH, 1H), 7,51-7,43 (m, Ar-H & =CH, 3H), 7,88-7,85 (m, Ar-H, 2H), 8,07 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 85. (E)-N⁴-Ciclopentil-5-{2-[(1H-indol-5-il)-5-{2-[(4-metoxifenil)sulfonyl]vinil}]pirimidin-2,4-diamina (15k)



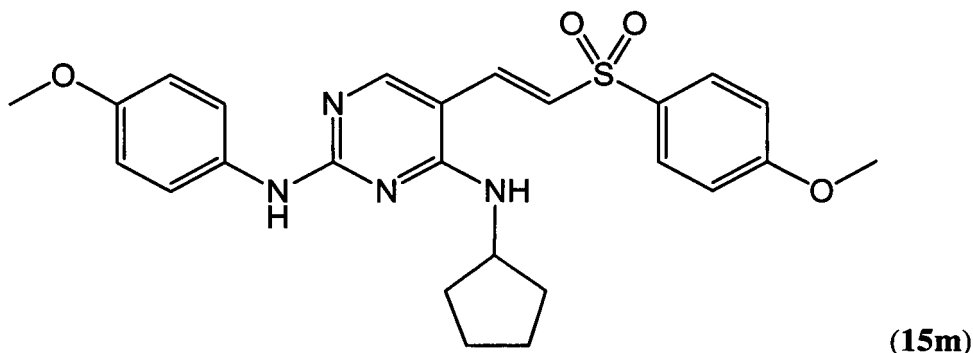
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(14c)** y 1H-indolo-5-amina por el método del Procedimiento General L. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,77-1,69 (m, CH₂, 6H), 2,16-2,04 (m, CH₂, 2H), 3,85 (s, OCH₃, 3H), 4,45-4,39 (m, C-H, 1H), 5,29 (s a, Ar-H, 1H), 6,66-6,44 (m, Ar-H & =CH, 2H), 7,00-6,93 (m, Ar-H, 2H), 7,30-7,19 (m, Ar-H, 3H), 7,50 (d, =CH, *J* = 15 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, Ar-H 2H), 8,08 (s a, Ar-H & NH, 2H), 8,76 (s, NH, 1H).

Ejemplo 86. (E)-5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-N⁴-metil-N²-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]pirimidin-2,4-diamina



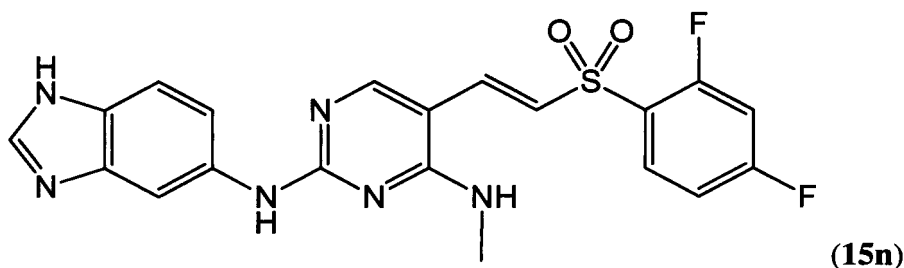
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(14a)** y 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina por el método del Procedimiento General L. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 2,20 (s, NCH₃, 3H), 2,45-2,39 (m, CH₂, 4H), 2,91 (d, NHCH₃, *J* = 4,5 Hz, 3H), 3,12-3,09 (m, CH₂, 4H), 7,25 (d, =CH, *J* = 15 Hz, 1H), 7,43-7,21 (m, Ar-H, 2H), 7,76-7,55 (m, Ar-H, NH & =CH, 3H), 8,02-7,96 (m, Ar-H 2H), 8,16 (d, Ar-H, *J* = 9 Hz, 1H), 8,44 (s, Ar-H, 1H), 9,49 (s, NH, 1H).

Ejemplo 87. (E)-N⁴-Ciclopentil-N²-(4-metoxifenil)-5-{2-[(4-metoxifenil)sulfonyl]vinil}pirimidin-2,4-diamina (15m)



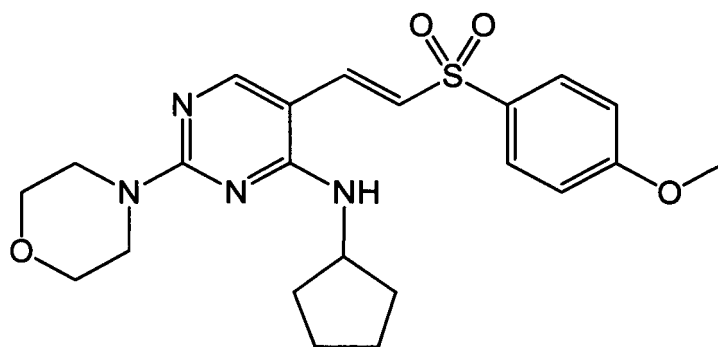
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(14c)** y 4-metoxianilina por el método del Procedimiento General L. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,78-1,50 (m, CH₂, 6H), 2,14-2,11 (m, CH₂, 2H), 3,82 (s, OCH₃, 3H), 3,89 (s, OCH₃, 3H), 4,45-4,38 (m, C-H, 1H), 5,00 (s a, NH, 1H), 6,52 (d, =CH, *J* = 15,3 Hz, 1H), 6,90-6,87 (m, Ar-H, 2H), 7,07-7,01 (m, Ar-H & NH, 3H), 7,52-7,49 (m, Ar-H & =CH, 3H), 7,88-7,85 (m, Ar-H, 2H), 8,07 (s, Ar-H, 1H), 9,49 (s, NH, 1H).

Ejemplo 88. (E)-N²-(1H-Benzo[d]imidazol-5-il)-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]vinil}-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina (15n)



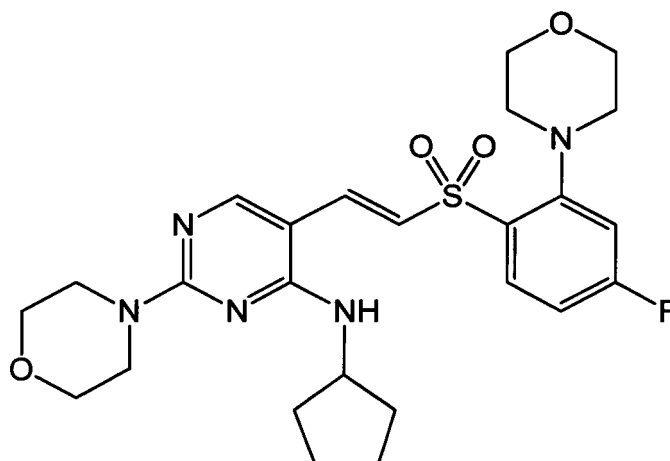
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto **(14a)** y 1H-benzo[d]imidazol-5-amina por el método del Procedimiento General L. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 3,03 (d, NHCH₃, *J* = 4,2 Hz, 3H), 5,04 (s a, NH, 1H), 6,71-6,70 (m, Ar-H, 1H), 6,86 (s a, Ar-H, 1H), 7,43-7,33 (m, Ar-H, 1H), 7,67-7,53 (m, Ar-H & =CH, 2H), 7,84 (d, =CH, *J* = 15,3 Hz, 1H), 8,06-7,98 (m, Ar-H, 1H), 8,32-8,14 (m, Ar-H & NH, 2H), 8,67 (s, Ar-H, 1H), 8,86 (s, Ar-H, 1H), 9,01 (s a, NH, 1H).

Ejemplo 89. (E)-N-Ciclopentil-5-{2-[(4-metoxifenil)sulfonyl]vinil}-2-morfolinopirimidin-4-amina (15o)

**(15o)**

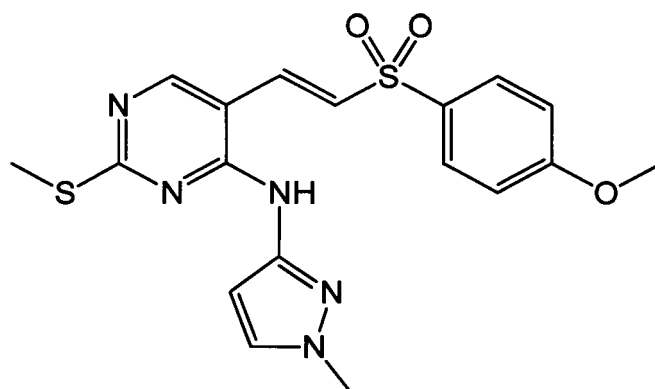
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (14c) y morfolina por el método del Procedimiento General L. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 1,81-1,41 (m, CH_2 , 6H), 2,15-2,04 (m, CH_2 , 2H), 3,74-3,72 (CH_2 , 4H), 3,86-3,81 (m, CH_2 , 4H), 3,90 (s, OCH_3 , 3H), 4,39-4,32 (m, C-H, 1H), 4,93 (s a, NH, 1H), 6,44 (d, =CH, J = 15,0 Hz, 1H), 7,02-6,99 (m, Ar-H, 2H), 7,44 (d, =CH, J = 15,3 Hz, 1H), 8,04 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo 90. (E)-N-Ciclopentil-5-{2-[(4-fluoro-2-morfolinofenil)sulfonyl]vinil}-2-morfolinopirimidin-4-amina (15p)

**(15p)**

El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (14a) y morfolina por el método del Procedimiento General L. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 3,05-3,01 (m, CH_2 & NHCH_3 , 7H), 3,77-3,74 (m, CH_2 , 4H), 3,90-3,85 (m, CH_2 , 4H), 5,05 (s a, NH, 1H), 7,07-7,02 (m, Ar-H & =CH, 3H), 7,48 (d, =CH, J = 15,3 Hz, 1H), 8,05 (s, Ar-H, 1H), 8,15-8,10 (m, Ar-H, 1H).

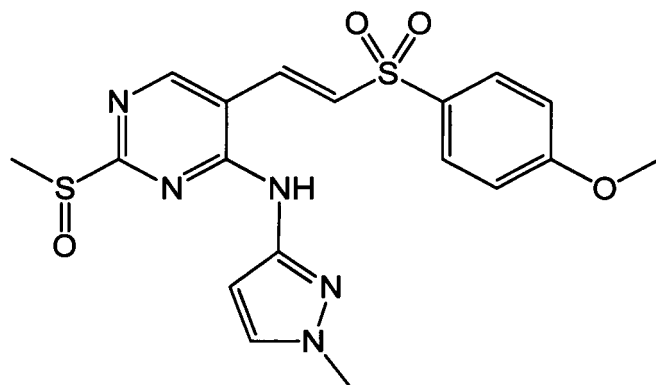
Ejemplo 91. (E)-5-{2-[(4-Metoxifenil)sulfonyl]vinil}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina (13d)

**(13d)**

El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (12b) y aldehído (4m) por el método del Procedimiento General J.

Ejemplo 92. (E)-5-{2-[(4-Metoxifenil)sulfonyl]vinil}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina

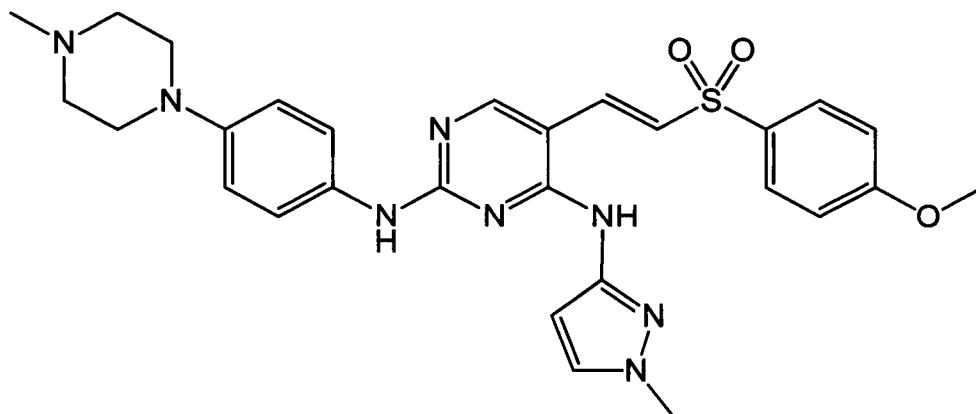
(14d)



(14d)

5 El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (13d) por el método del Procedimiento General K.

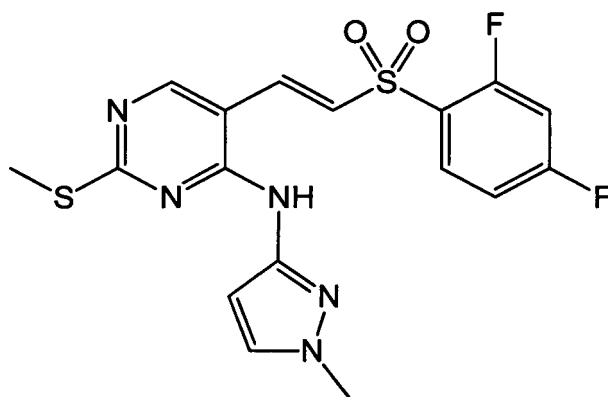
Ejemplo 93. (E)-5-{2-[(4-Metoxifenil)sulfonyl]vinil}-N⁴-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina (15q)



(15q)

10 El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (14d) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por el método del Procedimiento General L. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ 2,22 (s, NCH₃, 3H), 2,47-2,46 (m, CH₂, 4H), 3,07-3,04 (m, CH₂, 4H), 3,80 (s, NHCH₃, 3H) 3,85 (s, OCH₃, 3H), 6,83-6,80 (m, Ar-H, 2H), 7,18-7,14 (m, Ar-H & =CH, 3H),
15 7,51-7,48 (m, Ar-H, 2H), 7,63 (s, Ar-H, 1H), 7,96-7,87 (m, Ar-H & =CH, 3H), 8,49 (s, Ar-H, 1H), 9,38 (s, NH, 1H), 9,80 (s, NH, 1H).

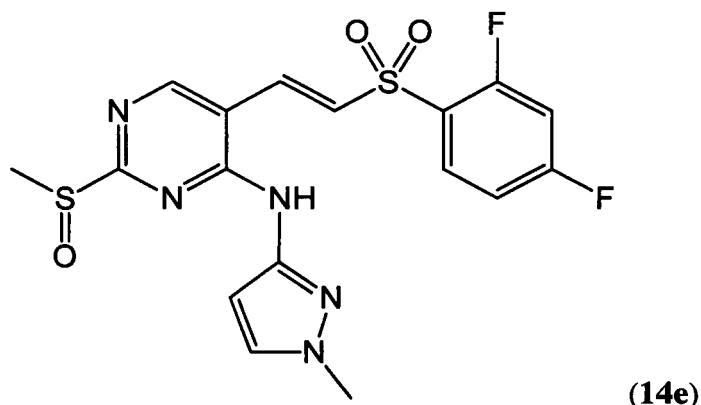
Ejemplo 94. (E)-5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina (13e)



(13e)

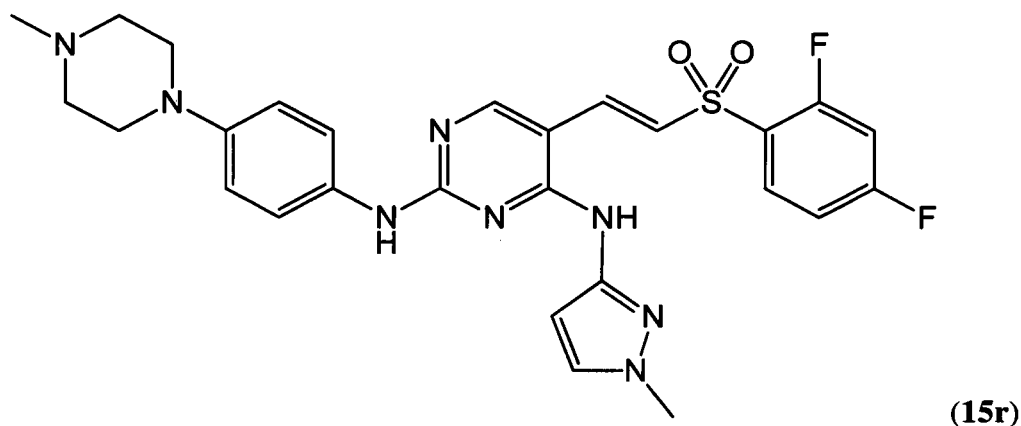
25 El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (12a) y aldehído (4m) por el método del Procedimiento General J.

Ejemplo 95. (*E*)-5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(metilsulfinil)pirimidin-4-amina (**14e**)



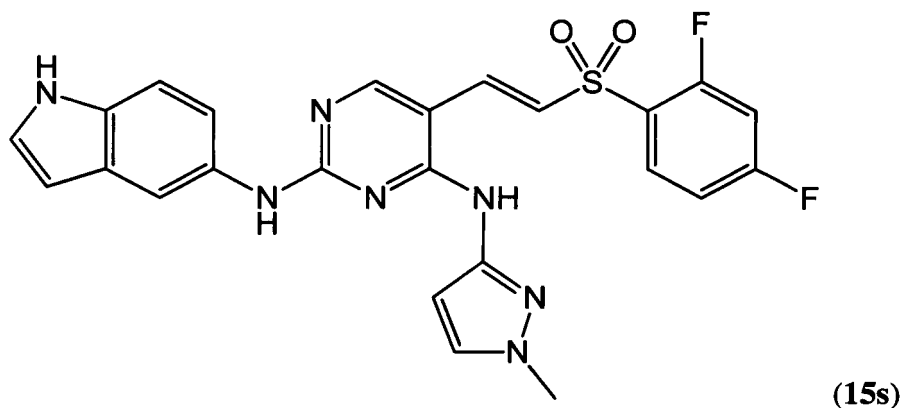
El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (**13e**) por el método del Procedimiento General K.

Ejemplo 96. (*E*)-5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-*N*⁴-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina (**15r**)



El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (**14e**) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por el método del Procedimiento General L. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 2,52 (s, NCH₃, 3H), 2,81 (s a, CH₂, 4H), 3,33-3,31 (m, CH₂, 4H), 3,83 (s, NCH₃, 3H), 6,57 (s a, NH, 1H), 6,78 (d, =CH, *J* = 15,0 Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, Ar-H, 3H), 7,09-7,03 (m, Ar-H, 1H), 7,24-7,21 (m, Ar-H, 2H), 7,38 (s a, NH, 1H), 7,45-7,41 (m, Ar-H, 2H), 7,68 (d, =CH, *J* = 15,0 Hz, 1H), 8,06-7,98 (m, Ar-H, 1H), 8,27 (s, Ar-H, 1H).

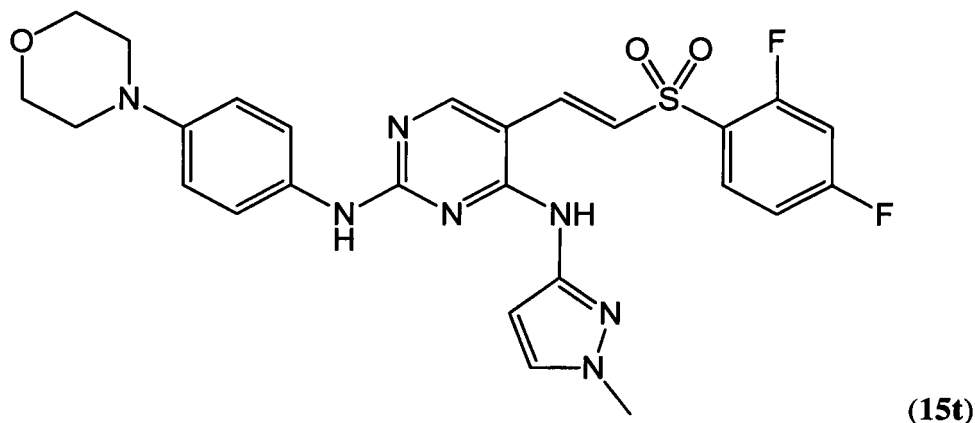
Ejemplo 97. (*E*)-5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]vinil}-*N*²-(1*H*-indol-5-il)-*N*⁴-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina (**15s**)



El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (**14e**) y 1*H*-indolo-5-amina por el método del

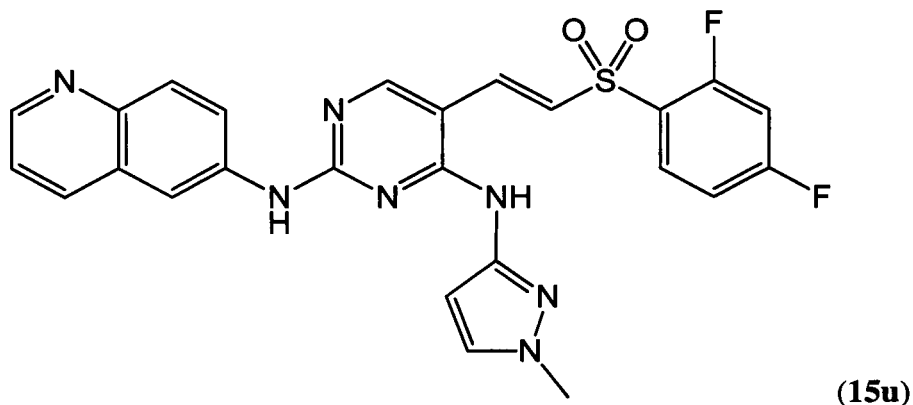
Procedimiento General L. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 3,79 (s, NCH $_3$, 3H), 6,31 (s a, Ar-H, 1H), 6,51 (s a, NH, 1H), 7,40-7,22 (m, Ar-H & =CH, 4H), 7,61-7,59 (m, Ar-H, 2H), 8,09-7,93 (m, Ar-H & =CH, 3H), 8,60 (s, Ar-H, 1H), 9,53 (s, Ar-H, 1H), 9,83 (s a, NH, 1H), 10,95 (s a, NH, 1H).

- 5 **Ejemplo 98.** (*E*)-5-12-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil)-*N*⁴-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*²-(4-morfolinofenil)pirimidin-2,4-diamina (15t)



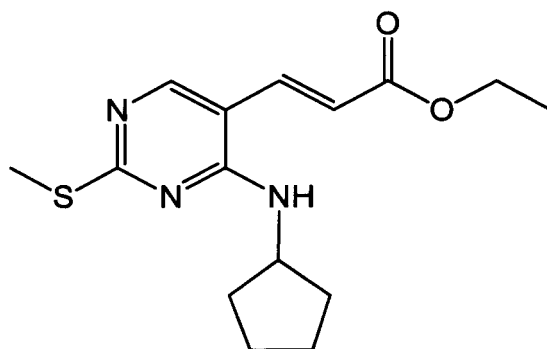
- 10 El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (14e) y 4-morfolinoanilina por el método del Procedimiento General L. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 3,24-3,15 (m, CH $_2$, 4H), 3,83 (s, NCH $_3$, 3H), 3,92-3,89 (m, CH $_2$, 4H), 6,54 (s a, NH, 1H), 6,82 (d, =CH, J = 15,3 Hz, 1H), 7,10-6,91 (m, Ar-H, 5H), 7,27-7,22 (m, Ar-H, 1H), 7,46-7,42 (m, Ar-H, 2H), 7,68 (d, =CH, J = 15,0 Hz, 1H), 8,06-7,98 (m, Ar-H, 1H), 8,18 (s, Ar-H, 1H), 8,38 (s a, NH, 1H).

- 15 **Ejemplo 99.** (*E*)-5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil}-*N*⁴-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*²-(quinolin-6-il)pirimidin-2,4-diamina (15u)



- 20 El compuesto del título se preparó partiendo del compuesto (14e) y 6-aminoquinolina por el método del Procedimiento General L. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ 3,81 (s, NCH $_3$, 3H), 6,64 (s a, NH, 1H), 7,04-6,83 (m, Ar-H & =CH, 3H), 7,32-7,30 (m, Ar-H, 1H), 7,42-7,37 (m, Ar-H, 1H), 7,81-7,51 (m, Ar-H, 2H), 8,08-7,79 (m, Ar-H & =CH, 4H), 8,29-8,28 (m, Ar-H, 1H), 8,34 (s, Ar-H, 1H), 8,82-8,81 (m, Ar-H, 1H).

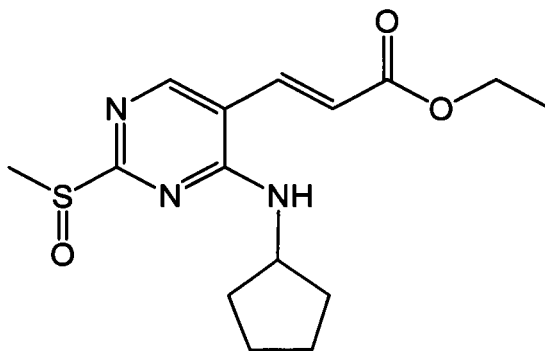
- 25 **Ejemplo 100.** Éster etílico del ácido (*E*)-3-(4-(ciclopentilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il)acrílico (19)



(19)

En nitrógeno, un matraz enfriado con hielo que contenía THF (50 ml) se cargó con NaH (25 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) al cual se añadió fosfonoacetato de trietilo (25 mmol). El baño de refrigeración se retiró y se añadió lentamente una solución del compuesto **4h** (10 mmol) en THF (70 ml). La reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 19.

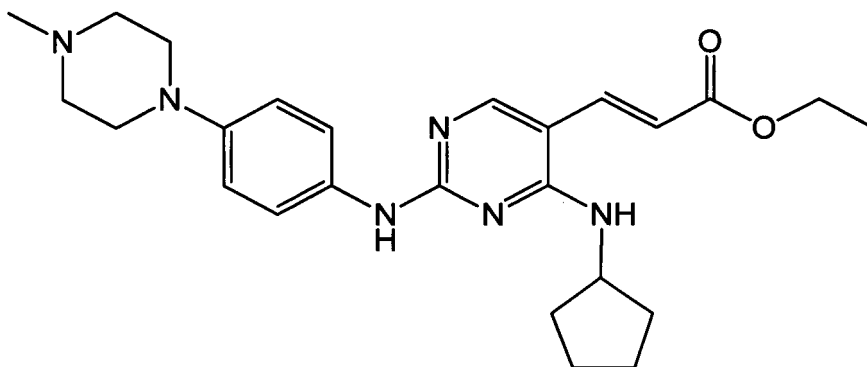
Ejemplo 101. Éster etílico del ácido (E)-3-(4-(ciclopentilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il)acrilico (20)



(20)

Una solución del compuesto **19** (1 equiv.) y mCPBA (1,25 equiv.) en DCM se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para obtener el producto **20**, el cual se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 102. Éster etílico del ácido (E)-3-[4-(ciclopentilamino)-2-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]aminopirimidin-5-il}acrilico (21)



(21)

Una mezcla del compuesto **20** (1 equiv.) y una 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (1,2 equiv.) en tolueno se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se recogieron por filtración y el producto **21** se purificó cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 2-4 % en cloroformo como eluyente. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ 1,37-1,32 (t, CH₃, 3H), 1,78-1,64 (m, CH₂, 6H), 2,19-2,10 (m, CH₂, 2H), 2,39 (s, NCH₃, 3H), 3,89 (s, OCH₃, 3H), 2,63-2,59 (m, CH₂, 4H), 3,21-3,18 (m, CH₂, 4H), 4,30-4,23 (c, CH₂, 2H), 4,48-4,41 (m, C-H, 1H), 5,06 (s a, NH, 1H), 6,14 (d, =CH, J = 15,6 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, Ar-H, 2H), 7,07 (s a, NH, 1H), 7,54-7,49 (m, Ar-H & =CH, 3H), 8,14 (s, Ar-H, 1H).

Ejemplo A. Citotoxicidad de compuestos seleccionados en líneas celulares cancerosas K562 y DU145

El efecto de los compuestos descritos en el presente documento sobre las células tumorales se determinó mediante el ensayo descrito por Latham. *et al.*, Oncogene 12:827-837 (1996). Las células tumorales K562 (leucemia mielógena crónica; línea celular de leucemia +ve para Bcr-Abl) o DU145 (cáncer de próstata) se sembraron en placas de 12 pocillos a una densidad celular de $2,5 \times 10^4$ células por pocillo. Las células en placa se trataron 24 horas más tarde con una solución en DMSO de un compuesto tal como se describe en el presente documento a concentraciones múltiples que varían de 0,01 μ M a 100 μ M. Las placas se examinaron 96 horas más tarde bajo un microscopio invertido, Olympus CK-2 usando un objetivo de 10x, y la actividad del compuesto se observó mediante observación física. Cuando fue necesario, el número total de células viables se determinó tripsinizando los pocillos y contando el número de células viables, según lo determinado por la exclusión del azul de tripano, usando un hemacitómetro. Los valores de CI_{50} para cada compuesto se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Compuesto n.º	K562†	DU145†
25	8a	+++	+++
26	8b	++++	+++
27	8c	++++	++++
28	8d	++++	++++
29	8e	++++	++++
30	8f	++++	++++
31	8g	++++	++++
32	8h	++++	++++
33	8i	++++	+++
34	8j	+++	+++
35	8k	++++	+++
36	8l	+++	+++
37	8m	++++	++++
38	8n	+++	+++
39	8o	++++	++++
40	8p	++	++
41	8q	++++	++++
42	8r	++++	++++
43	8s	+++	+++
44	8t	++++	++++
45	8u	++++	++++
46	8v	++	++
47	8w	+++	+++
48	8x	++++	++++
49	8y	+++	+++
54	15a	+++	+++
55	15b	+++	+++
56	15c	+++	+++
71	8z	+++	+++
74	8aa	+++	+++
75	8bb	+++	+++
76	15d	+++	+++
77	15e	+	+
78	15f	++	++
79	15g	+	+++
80	15h	+++	+++
81	15i	+++	+++
84	15j	+++	+++
85	15k	+++	+++
86	15l	+++	+++
87	15m	+++	+++
88	15n	+++	+++

(continuación)

Ejemplo	Compuesto n.º	K562†	DU145†
89	15o	+++	+++
90	15p	+	+++
93	15q	++++	+++
96	15r	+++	+++
97	15s	+++	+++
98	15t	+++	+++
99	15u	+++	+++
102	21	++++	+++
† Los valores de Cl_{50} se indican de la siguiente manera: +++++: Cl_{50} : < 1 μ M ++++: Cl_{50} : 1-25 μ M ++: Cl_{50} : >25-50 μ M +: Cl_{50} : >50-100 μ M			

Ejemplo B. Ensayo de inhibición de quinasa

- 5 Los ensayos de quinasa se realizaron en Reaction Biology Corporation. A una solución tampón recién preparada se le añadió la quinasa diana a una concentración de 20 μ M. El contenido se mezcló suavemente y luego el compuesto **8h** disuelto en DMSO se añadió a la mezcla de reacción en la concentración apropiada. La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de ATP para iniciar la reacción. El compuesto **8h** se probó en un modo de Cl_{50} de 5 dosis con diluciones en serie de 10 veces a partir de 10 μ M. Para cada una de las
- 10 quinastas, un compuesto de control en un modo de Cl_{50} de 10 dosis modo con diluciones seriadas de 3 veces a partir de 20 μ M. Los compuestos de control fueron GW5074 (3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-bencilideno)- 5-yodo-1,3-dihidro-indol-2-ona) para BRAF, CK2a y RAF1, D4476 (4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-(2-piridinil)-1H-imidazol-2-il]benzamida) para CK1d; inhibidor de Wee1 (4-(2-clorofenil)-9-hidroxi-pirrol[3,4-c]carbazol-1,3-(2H,6H)-diona) para WEE1 y saturosporina para otras quinastas. La reacción se llevó a cabo a una concentración de ATP 10 μ M.

15 Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2.

Quinasa	Cl_{50} (nM)‡
ABL1	+++
AKT1	+
ALK	+++
ARK5/NUAK1	+++
Aurora A	++
Aurora B	+++
Aurora C	+
c-Kit	++
c-Src	+++
CDK1/ciclina B	-
CDK2/ciclina A	+
CDK4/ciclina D1	++
CDK5/p25	>10000
CDK5/p35	>10000
CDK6/ciclina D1	++
CHK1	++
CHK2	++
CK2a2	++
EGFR	++
FGFR1	+++
FLT3	+++
JAK1	++
JAK2	++
JAK3	++
MEK1	+

(continuación)

Quinasa	CI ₅₀ (nM) [‡]
MEK2	+
PDGFRb	+++
PIM1	+
PIM2	+
PIM3	+
PLK1	++
PLK2	+
RET	+++
RSK4	+++
[‡] Los valores de CI ₅₀ se indican de la siguiente manera: +++: CI ₅₀ <100 nM ++: 100 nM ≤ CI ₅₀ <1000 nM +: CI ₅₀ : >1000 nM	

Ejemplo C. Inhibición de mutantes ABL

- 5 Los ensayos de quinasa se realizaron en Reaction Biology Corporation. A una solución tampón recién preparada se le añadió la quinasa diana a una concentración de 20 µM. El contenido se mezcló suavemente y luego el compuesto (8h) disuelto en DMSO se añadió a la mezcla de reacción en la concentración apropiada. La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de ATP para iniciar la reacción. El compuesto (8h) se probó en un modo de CI₅₀ de 5 dosis con diluciones en serie de 10 veces a partir de 10 µM. Se usó estaurosporina como compuesto de control en un modo de CI₅₀ de 10 dosis con diluciones seriadas de 3 veces a partir de 20 µM. La reacción se llevó a cabo a una concentración de ATP 10 µM.

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3.

Quinasa	CI ₅₀ (nm) [‡]
ABL1 (E255K)	+++
ABL1 (G250E)	+++
ABL1 (H396P)	+++
ABL1 (M351T)	+++
ABL1 (Q252H)	+++
ABL1 (T315I)	+++
ABL1 (Y253F)	+++
ABL2/ARG	+++
[‡] Los valores de CI ₅₀ se indican de la siguiente manera: +++: CI ₅₀ <100 nM ++: 100 nM ≤ CI ₅₀ <1000 nM +: CI ₅₀ : >1000 nM	

Ejemplo D. Ensayo de citotoxicidad

- 20 Las siguientes líneas de células tumorales se probaron usando un sistema de ensayo de punto final de respuesta a la dosis con el compuesto (8h). Las células se cultivaron en DMEM o RPMI suplementado con suero bovino fetal al 10% y 1 unidad/ml de solución de penicilina-estreptomicina. Las células tumorales se sembraron en placas de 6 pocillos a una densidad celular de $1,0 \times 10^5$ células/ml/pocillo y se añadió el compuesto de prueba 24 horas más tarde a diversas concentraciones. Los recuentos de células se determinaron a partir de pocillos duplicados después de 96 horas de tratamiento. El número total de células viables se determinó mediante exclusión con azul de tripano.

Tabla 4.

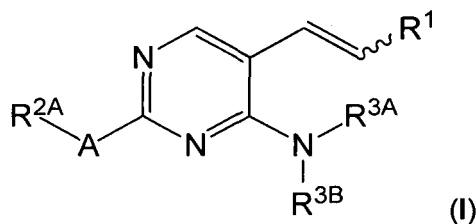
Línea celular	Tipo de tumor	Valores de GI ₅₀ (µM)
K562	leucemia mielógena crónica	0,04
DU145	carcinoma de próstata	<0,5
32D-T315I	leucemia mielógena crónica	0,5
HEL	eritroleucemia humana	<0,25
Z138C	linfoma de células del manto	3
RAJI	linfoma de Burkitt	<0,02

(continuación)

Línea celular	Tipo de tumor	Valores de GI ₅₀ (μM)
KG-1a	leucemia mielógena aguda	<0,02
DAUDI	linfoma de Burkitt	0,1
MOLT-4	leucemia linfoblástica aguda	0,1
MES-SA	sarcoma uterino	0,02
MES-SA/DX5	sarcoma uterino	<0,02
HELA	Adenocarcinoma de cuello uterino	>5,0
BT474	Carcinoma de mama	2,5
HT-29	adenocarcinoma de colon	0,05
HCT-116	cáncer de colon	0,5
A431	carcinoma epidermoide	0,1
HCT-15	adenocarcinoma colorrectal tipo C de Dukes	0,03
U266	mieloma múltiple	1
U937	linfoma histiocítico	0,1
CEM	Leucemia de linfocitos T	1,5
CEM/C2	Leucemia de linfocitos T	1,5
HL-60	leucemia promielocítica	0,5
HL-60/MX2	leucemia promielocítica	0,25
HFL-1	fibroblasto de pulmón fetal	0,1
Nalmalwa	linfoma de Burkitt	0,2
BXPC-3	adenocarcinoma de páncreas	0,1
SU.86.86	carcinoma ductal de páncreas	5
PANC 10.05	adenocarcinoma de páncreas	>5
PANC 03.27	Adenocarcinoma de páncreas	3
ASPC-1	adenocarcinoma de páncreas	>5,0
MIA-PaCa-2	carcinoma de páncreas	>5,0
CAPAN-1	adenocarcinoma ductal pancreático	0,1
HPAF-II	adenocarcinoma de páncreas	5
K562	leucemia mielógena crónica	0,01 [†]
DU145	carcinoma de próstata	0,05 [†]
LNCap	Adenocarcinoma de próstata	0,25 [†]
[†] Datos obtenidos usando la sal de HCl del compuesto (8h).		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal del mismo, donde:

R^1 es CN, $S(O)_jAr^1$ o $S(O)_k(alquilen\ C_{1-6})Ar^1$;

j es 0, 1 o 2;

k es 0, 1 o 2;

cada Ar^1 es independientemente arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^1 , alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

cada Cy^1 es independientemente arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y oxo;

A es NR^{2B} ;

R^{2A} es alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Ar^2 o $(alquilen\ C_{1-6})Ar^2$;

R^{2B} es H, alquilo C_{1-6} , $C(O)alquilo\ C_{1-6}$, Cy^{2A} , $C(O)Cy^{2A}$, $(alquilen\ C_{1-6})Cy^{2A}$ y $C(O)(alquilen\ C_{1-6})Cy^{2A}$;

o R^{2A} y R^{2B} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ y oxo;

Ar^2 es fenilo sustituido en la posición 4 con heterocicloalquilo de 5-10 miembros sustituido o sin sustituir;

Cy^{2A} es arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros o 5-10 heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^{2B} , alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ y oxo; cada Cy^{2B} es independientemente arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros o 5-10 heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ y oxo;

R^{3A} es H, Cy^{3A1} o alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{1-6} , donde dicho alquilo C_{1-6} que forma R^{3A} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^{3A2} , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo;

R^{3B} es H, Cy^{3B1} o alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{1-6} , donde dicho alquilo C_{1-6} que forma R^{3B} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy^{3B2} , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo;

cada Cy^{3A1} , Cy^{3A2} , Cy^{3B1} y Cy^{3B2} es, independientemente, arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros o 5-10 heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RCy^3 , alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo;

$\text{NR}^{\text{C}^3}\text{(O)}_2\text{NR}^{\text{C}^3}\text{R}^{\text{d}^3}$, $\text{S(O)R}^{\text{b}^3}$, $\text{S(O)NR}^{\text{C}^3}\text{R}^{\text{d}^3}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b}^3}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{C}^3}\text{R}^{\text{d}^3}$ y oxo;
o R^{a^3} y R^{b^3} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RC^{v^3} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo;
cada RC^{v3} se selecciona independientemente entre arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 5-10, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo; donde cada uno de dichos arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 5-10 que forman RC^{v3} está independientemente sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo;
cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroaril de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}; o cualquiera de R^{c1} y R^{d1} unido al mismo átomo de N, cualquiera de R^{c2} y R^{d2} unido al mismo átomo de N, cualquiera de R^{c3} y R^{d3} unido al mismo átomo de N o cualquiera de R^{c4} y R^{d4} unido al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 3-7, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄, donde dicho alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
o cualquiera de R^{c4} y R^{d4} unido al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, haloalquilo C₁₋₄y haloalcoxi C₁₋₄; y
cada R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} y R^{e4} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y CN.

2. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

i es 2:

k es 2; y

Ar¹ es fenilo sin sustituir o sustituido,

donde Ar¹, cuando está sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre Cy¹, alquilo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

3. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde Ar² es fenilo sustituido en la posición 4 con heterocicloalquilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido donde el heterocicloalquilo se selecciona entre piperazin-1-ilo, piperidin-4-ilo.

4. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^{2B} es hidrógeno.

5. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, donde R^{2A} y R^{2B} , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinenilo C_{2-6} , halo.

CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} y oxo.

6. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^{3A} es H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₁₋₆, Cy^{3A1} o (CH₂)Cy^{3A2}.

7. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, donde:

- 10 R^{3A} es Cy^{3A1} o (CH₂)Cy^{3A2},
Cy^{3A1} es cicloalquilo C₃₋₇, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RCy³, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo;
15 y Cy^{3A2} es cicloalquilo C₃₋₇, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RCy³, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo.

8. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, donde R^{3A} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o cicloheptilmetilo.

9. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^{3B} es H o alquilo C₁₋₆.

10. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R^{3A} y R^{3B},
30 junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre RCy³, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo.

11. Un compuesto o sal del mismo de la reivindicación 1, donde:

- R¹ es CN;
R^{2A} es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Ar² o (alquilen C₁₋₆)Ar²;
40 R^{2B} es H o alquilo C₁₋₆;
o R^{2A} y R^{2B}, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2} y oxo;
45 Ar² es fenilo sustituido en la posición 4 con heterocicloalquilo de 5-10 miembros sustituido o sin sustituir;
Cy^{2B} es fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros o 5-10 heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2} y oxo; R^{3A} es H, Cy^{3A1}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₁₋₆, donde dicho alquilo C₁₋₆ que
50 forma R^{3A} está opcionalmente sustituido con Cy^{3A2} y está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3} y oxo;
R^{3B} es H o alquilo C₁₋₆;
cada Cy^{3A1} y Cy^{3A2} es, independientemente, cicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los
55 cuales está sin sustituir o sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3} y oxo;
o R^{3A} y R^{3B}, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros, el cual está sin sustituir o sustituido por 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente
60 entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3} y oxo;
cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆; o cualquiera de R^{c1} y R^{d1} unido al mismo átomo de N, cualquiera de R^{c2} y R^{d2} unido al mismo átomo de N, cualquiera de R^{c3} y R^{d3} unido al mismo átomo de N o cualquiera de R^{c4} y R^{d4} unido al mismo átomo de N, junto
65 con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ; y o cualquiera de R^{c4} y R^{d4} unido al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} .

5

12. Un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos y sales de los mismos:

- 3-[4-Amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Etilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 10 3-[4-Propilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Isopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopropilmetil)amino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopropilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopentilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 15 3-[4-Ciclohexilamino-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(*N*-Etil-*N*-metilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[2-Metilsulfanil-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(*N*-Ciclopentil-*N*-etilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil}-*N*-metil-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina;
 20 *N*-Ciclopentil-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]vinil}-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-amina;
 3-[4-Amino-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Metilamino-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Etilamino-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Propilamino-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 25 3-[4-Isopropilamino-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopropilmetil)amino-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopropilamino-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclopentilamino-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-Ciclohexilamino-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo 3-[4-(*N*-Etil-*N*-metilamino)-2-(metil-sulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 30 3-[2-Metilsulfenil-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(*N*-Ciclopentil-*N*-etilamino)-2-(metilsulfenil)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 5-{2-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]vinil}-*N*-metil-2-(metilsulfenil)pirimidin-4-amina; y
N-Ciclopentil-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]vinil}-2-(metilsulfenil)pirimidin-4-amina;
 35 3-{4-Amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-Metilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-Etilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-Propilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-Isopropilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 40 3-{4-(Ciclopropilmetil)amino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-Ciclopropilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-Ciclopentilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-Ciclohexilamino-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-Ciclopentilamino-2-[(4-morfolin-4-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 45 3-[4-Ciclopentilamino-2-(1*H*-indol-5-ilamino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-{4-Ciclopentilamino-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-[2-(1*H*-Indol-5-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-{4-(Ciclopentilamino)-2-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-Ciclopentilamino-2-[4-(1-etilpiperazin-4-il)-fenilamino]-pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 50 3-[2-(Bencilamino)-4-(ciclopentilamino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-[4-(Ciclopentilamino)-2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-5-il]acrilonitrilo;
 3-{4-(Ciclopentilamino)-2-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-[(1*H*-indol-5-il)amino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 55 3-{4-(*N*-Etil-*N*-metilamino)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-{4-(*N*-Ciclopentil-*N*-etilamino)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
 3-[4-[(*N*-Ciclopropilmetil)-*N*-etilamino]-2-[4-(morfolin-4-il)fenilamino]pirimidin-5-il}acrilonitrilo;
N-[5-(2-Cianovinil)-4-(ciclopentilamino)pirimidin-2-il]-*N*-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamida;
 60 5-{2-[2,4-(Difluorofenil)sulfonil]vinil}-*N*²-(1*H*-indol-5-il)-*N*⁴-metilpirimidin-2,4-diamina;
*N*⁴-Ciclopentil-5-{2-[(2,4-difluorofenil)sulfonil]vinil}-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirimidin-2,4-diamina; y
 5-{2-[2,4-(Difluorofenil)sulfonil]vinil}-*N*²-(1*H*-indol-6-il)-*N*⁴-metilpirimidin-2,4-diamina;
N-metil-2-(metilsulfanil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
 65 *N*-metil-2-(metilsulfenil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
*N*⁴-metil-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2-nitrovinil)pirimidin-2,4-diamina;

- N*-Ciclopentil-2-(metilsulfanil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
N-Ciclopentil-2-(metilsulfinil)-5-(2-nitrovinil)pirimidin-4-amina;
*N*⁴-Ciclopentil-*N*²-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5-(2-nitrovinil)pirimidin-2,4-diamina;
 5 Ácido 3-(4-(metilamino)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il)acrílico;
 4-[4-(Metilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona;
 4-[4-(Metilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona;
 4-(4-(metilamino)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il)but-3-en-2-ona;
 4-[4-(Ciclopentilamino)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona;
 10 4-[4-(Ciclopentilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-il]but-3-en-2-ona; y
 4-(4-(Ciclopentilamino)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimidin-5-il)but-3-en-2-ona.
13. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el grupo -CH=CH-R¹ del compuesto tiene estereoquímica (*E*).
- 15 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular.
16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde el trastorno proliferativo celular es el cáncer.