SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-238970- -00000-0000
Fecha: 2013-10-08 16:05:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 339

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS DE DIAMINOCARBOXÁMIDA Y

54. **TITULO** ~~DIAMINOCARBONITRILO, COMPOSICIONES DE LAS MISMAS~~

METODOS DE TRATAMIENTO CON LAS MISMAS

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC

DOMICILIO SAN DIEGO, CA. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-238970- -00000-0000
Fecha: 2013-10-08 16:05:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 339

de radicación

AS. 125.650

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/034349	Fecha	20.04.2012
Publicación Internacional No.	WO 2012/145569	Fecha	26.10.2012

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS DE DIAMINOCARBOXAMIDA Y DIAMINOCARBONITRILO, COMPOSICIONES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON LAS MISMAS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	4550 Towne Centre Court, 92121	No. TELÉFONO	
CIUDAD	San Diego	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO	CA	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	US
PAÍS DE RESIDENCIA	US		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BENNETT	Brydon, L.	NZ
2. ELSNER	Jan	US
3. ERDMAN	Paul	US
4. HILGRAF	Robert	DE
5. LEBRUN	Laurie, Ann	US
6. MCCARRICK	Meg	US

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. US	CA	San Diego	10835 Ashlar Place, 92131
2. US	CA	San Diego	7597 Charmant Drive, #902, 92122
3. US	CA	San Diego	8570 Ivory Coast Drive, 92126
4. US	CA	San Diego	11568 Compass Point Drive North, Apt. 54, 92126
5. US	CA	San Diego	5340 Toscana Way F406, 92122
6. US	CA	San Diego	10904 Corte Luz del Sol, 92130

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO	JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492

DIRECCIÓN	Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO	7442200
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS	CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US	US	61/555,339	2011/11/03
2. US	US	61/478,076	2011/04/22
3.			

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO | **No.** 13-72949; 13-77899; 13-68500 | **Fecha:** 02.10.2013

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 5-318
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 59
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☒ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar:

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				ES
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
7.	MOGHADDAM	Mehran, F.	US
8.	NAGY	Mark, A.	US
9.	NORRIS	Stephen	US
10.	PAISNER	David, A.	US
11.	SLOSS	Marianne	US
12.	ROMANOW	William, J.	US
13.	SATOH	Yoshitaka	JP
14.	TIKHE	Jayashree	US
15.	YOON	Won, Hyung	KR
16.	DELGADO	Mercedes	US

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
7.	7593 Navigator Circle, 92011	Carlsbad	CA	US
8.	13069 Signature Point, Apt. 209, 92130	San Diego	CA	US
9.	7405 Charmant Drive, #2116, 92122	San Diego	CA	US
10.	6125 Wilbur Ave., 97217	Portland	OR	US
11.	11979 Dapple Way, 92128	San Diego	CA	US
12.	6149 Seacrest View Rd., 92121	San Diego	CA	US
13.	17041 Cloudcroft Dr., 92064	Poway	CA	US
14.	4504 Shorepointe Way, 92130	San Diego	CA	US
15.	8332 Regents Road #2J, 92122	San Diego	CA	US
16.	7842 Embry Point, 92126	San Diego	CA	US

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 October 2012 (26.10.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/145569 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 239/48 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 405/02 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/034349

(22) International Filing Date:
20 April 2012 (20.04.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/478,076 22 April 2011 (22.04.2011) US
61/555,339 3 November 2011 (03.11.2011) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC** [US/US]; 4550 Towne Centre Court, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BENNETT, Brydon, L.** [NZ/US]; 10835 Ashlar Place, San Diego, CA 92131 (US). **ELSNER, Jan** [US/US]; 7597 Charmant Drive, #902, San Diego, CA 92122 (US). **ERDMAN, Paul** [US/US]; 8570 Ivory Coast Drive, San Diego, CA 92126 (US). **HILGRAF, Robert** [DE/US]; 11568 Compass Point Drive North, Apt. 54, San Diego, CA 92126 (US). **LEBRUN, Laurie, Ann** [US/US]; 5340 Toscana Way F406, San Diego, CA 92122 (US). **MCCARRICK, Meg** [US/US]; 10904 Corte Luz del Sol, San Diego, CA 92130 (US). **MOGHADDAM, Mehran, F.** [US/US]; 7593 Navigator Circle, Carlsbad, CA 92011 (US). **NAGY, Mark, A.** [US/US]; 13069 Signature Point, Apt. 209, San Diego, CA 92130 (US). **NORRIS, Stephen** [US/US]; 7405 Charmant Drive, #2116, San Diego, CA 92122 (US). **PAISNER, David, A.** [US/US]; 6125 Wilbur Ave., Portland, OR 97217 (US). **SLOSS, Marianne** [US/US]; 11979 Dapple Way, San Diego, CA 92128 (US). **ROMANOW, William, J.** [US/US]; 6149 Seacrest View Rd., San Diego, CA 92121 (US). **SATOH, Yoshitaka** [JP/US]; 17041 Cloudcroft Dr., Poway, CA 92064 (US). **TIKHE, Jayashree** [US/US]; 4504 Shorepointe Way, San Diego, CA 92130 (US). **YOON, Won, Hyung** [KR/US]; 8332 Regents Road #2J, San Diego, CA 92122 (US). **DELGADO, Mercedes** [US/US]; 7842 Embry Point, San Diego, CA 92126 (US).

(74) Agents: **INSOGNA, Anthony M.** et al.; Jones Day, 222 East 41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).

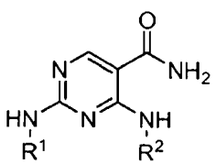
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

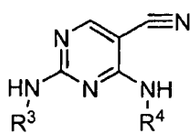
— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: SUBSTITUTED DIAMINOCARBOXAMIDE AND DIAMINOCARBONITRILE PYRIMIDINES, COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF TREATMENT THEREWITH



(I)

or



(IB)

(57) Abstract: Provided herein are Diaminopyrimidine Compounds having the following structures: wherein R^1, R^2, R^3, and R^4 are as defined herein, compositions comprising an effective amount of a Diaminopyrimidine Compound, and methods for treating or preventing liver fibrotic disorders or a condition treatable or preventable by inhibition of a JNK pathway.

WO 2012/145569 A1

PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS DE DIAMINOCARBOXAMIDA Y DIAMINOCARBONITRILO, COMPOSICIONES DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON LAS MISMAS

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En la presente se proveen ciertos compuestos de pirimidina de diaminocarboxamida y diaminocarbonitrilo, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de dichos compuestos, y métodos para tratar o prevenir enfermedades fibróticas del hígado o una condición tratable o prevenible por inhibición de una vía de JNK, que comprende administrar una cantidad efectiva de dichos compuestos de pirimidina de diaminocarboxamida y diaminocarbonitrilo a un sujeto en necesidad de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La conexión entre fosforilación de proteína anormal y la causa o consecuencia de enfermedades ha sido conocida por más de 20 años. Por consiguiente, las proteínas quinasas se han convertido en un grupo muy importante de objetivos de fármaco. [*Ver* Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002), Gaestel y otros, *Curr.Med.Chem.* 14: 2214-223 (2007); Grimminger y otros, *Nat. Rev. Drug Disc.* 9(12):956-970 (2010)]. Se han usado clínicamente varios inhibidores de proteína quinasa en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y psoriasis. [*Ver* Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001); "Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)].

JNK es una serina/treonina quinasa ubicuamente expresada que pertenece, junto con ERK (quinasa extracelular-regulada) y p38, a la familia de proteínas quinasas activadas con mitógeno (MAPKs). [Kyriakis JM, *Sci. STKE* (48):pe1 (2000); Whitmarsh AJ, y otros *Sci. STKE* (1):pe1 (1999); Schramek H, *News Physiol. Sci.* 17:62-7 (2002); Ichijo H, *Oncogene* 18(45):6087-93 (1999)]. Los MAPKs son mediadores importantes de transducción de señal desde la superficie celular al núcleo, usando cascadas de fosforilación para generar una respuesta coordinada por una célula a un estímulo externo por fosforilación de proteínas

intracelulares seleccionadas, incluyendo factores de transcripción. Adicionalmente, JNK también fosforila proteínas no nucleares, por ejemplo, IRS-1, y miembros de la familia Bcl-2. [Davis RJ, *Trends Biochem. Sci.* 9(11):470-473 (1994); Seger R y otros, *FASEB J.*; 9(9):726-35 (1995); Fanger GR y otros, *Curr. Opin. Genet. Dev.*; 7(1):67-74 (1997)].

Las proteínas quinasas activadas con mitógeno (MAP) participan en la transducción de señales al núcleo de la célula en respuesta a estímulos extracelulares. Ejemplos de MAP quinasas de las isoformas ERK p38 y JNK incluyen, pero no se limitan a, proteína quinasa activada 1 con mitógeno (ERK2), proteína quinasa 8 activada con mitógeno (JNK1), proteína quinasa 9 activada con mitógeno (MAPK9 o JNK2), proteína quinasa 10 activada con mitógeno (MAPK10 o JNK3) y proteína quinasa 14 activada con mitógeno (MAPK14 o p38alpha). Las MAP quinasas son una familia de serina/treonina quinasas dirigidas con prolina que median transducción de señal desde receptores extracelulares o choque térmico, estrés osmótico, especies oxidantes reactivas (ROS) o radiación UV. [*Ver* Sridhar y otros, *Pharmaceutical Research*, 17:11 1345-1353 (2000)]. MAP quinasas son activadas vía la fosforilación de treonina y tirosina por proteínas quinasas ascendentes de especificidad dual, incluyendo MKK y MEKK quinasas. Se ha mostrado proliferación y diferenciación celular bajo el control regulador de múltiples cascadas de MAP quinasa. [*Ver* Sridhar y otros, *Pharmaceutical Research*, 17:11 1345-1353 (2000)]. Como tal, la vía de MAP quinasa juega papeles críticos en un número de estados de enfermedad. Por ejemplo, se ha mostrado que defectos en actividades de MAP quinasas conducen a proliferación celular aberrante y carcinogénesis. [*Ver* Hu y otros, *Cell Growth Differ.* 11:191-200 (2000); y Das y otros, *Breast Cancer Res. Treat.* 40:141 (1996)]. Además, la actividad de MAP quinasa también ha estado implicada en resistencia a insulina asociada con diabetes tipo 2 [*Ver* Virkamaki y otros, *J. Clin. Invest.* 103:931-943 (1999)] y obesidad. Los cambios en resistencia a insulina pueden tener un impacto directo en el metabolismo de glucosa y lípido en el hígado contribuyendo al desarrollo de esteatosis que puede progresar a fibrosis de hígado [Vallerie y otros, *Science Translational Medicine* 2(60):1-7 (2010)].

La esteatosis puede desarrollarse en presencia de ácidos grasos libres saturados o insaturados (FFA). Los FFA promueven activación de JNK robusta en hígado y las concentraciones excesivas de FFA pueden conducir a apoptosis de hepatocito. Se ha registrado que ratones JNK2-/- son parcialmente protegidos de esteatosis y apoptosis por FFA saturados (por ejemplo, ácido esteárico) pero no

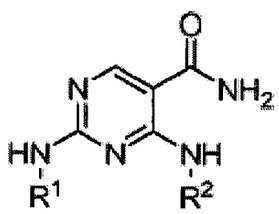
por FFA insaturados [Malhi y otros, *J.Biol.Chem.* 281:12093-12101 (2006)]. Ratones JNK1-/- no fueron protegidos de daño inducido por FFA. El papel de JNK1 y JNK2 ha sido estudiado en ratones alimentados con CDAA que progresaron de esteatosis a esteatohepatitis a fibrosis hepática [Kodoma y otros, *Gastroenterology* 137:1467-1477 (2009)]. Aunque ambos ratones JNK1-/- y JNK2-/- desarrollaron esteatosis, los ratones JNK1-/-, pero no los ratones JNK2-/-, fueron notoriamente resistentes a progresión a hepatitis y fibrosis. Los ratones quiméricos con omisión de JNK1-/- restringidos a células de médula ósea fueron resistentes de manera similar a hepatitis y fibrosis implicando la célula Kupffer activada como un disparador clave para el progreso de la enfermedad más allá de esteatosis. De hecho, macrófagos de JNK1-/- no expresan IL-1, IL-6, TNF y NO en respuesta a LPS [Sanchez-Tillo y otros, *J Biol Chem.* 282(17):12566-73 (2007)], y células Kupffer derivadas de ratones JNK1-/1 o de ratones de tipo silvestre y tratados con inhibidor SP600125 de JNK exhiben TNF reducido, expresión de IL-6 y IL-1 en respuesta a LPS [Kodama y otros, *Gastroenterology* 137:1467-1477 (2009)].

La elucidación de la complejidad de vías de proteína quinasa y la complejidad de la relación e interacción entre las varias proteínas quinasas y vías de quinasa resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores de proteína quinasa, reguladores o inhibidores que tienen actividad benéfica en múltiples quinasas o múltiples vías de quinasa. Por consiguiente, permanece la necesidad por moduladores nuevos de quinasas, y en particular moduladores de JNK.

La notificación o identificación de cualquier referencia en la sección 2 de esta solicitud no debe ser considerada como una admisión de que la referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

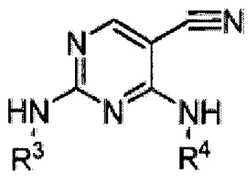
En la presente se proveen compuestos teniendo la siguiente fórmula (I)



(I)

y sales, tautómeros, isotopólogos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 y R^2 son como se define en la presente.

En la presente se proveen compuestos que tienen la siguiente fórmula (IB):



(IB)

y sales, tautómeros, isotopólogos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^3 y R^4 son como se define en la presente.

Un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (IB) o una sal, tautómero, isotopólogo, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo (cada uno siendo referido en la presente como un "Compuesto de Diaminopirimidina") es útil para tratar o prevenir enfermedades fibróticas del hígado, o diabetes y/o síndrome metabólico que conduce a enfermedades fibróticas del hígado, como se describe en la presente. En otro aspecto, un Compuesto de Diaminopirimidina es útil para tratar o prevenir una condición tratable o prevenible por inhibición de una vía de JNK, como se describe en la presente.

En un aspecto, en la presente se proveen Compuestos de Diaminopirimidina como se describe en la presente descripción, tal como, por ejemplo, en las tablas 1, 2 y 3.

En un aspecto, en la presente se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina como se describe en la presente, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

En un aspecto, en la presente se proveen métodos para tratar o prevenir enfermedades fibróticas del hígado, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis, cirrosis, colangitis esclerosa primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular y fibrosis de hígado coincidente con ingestión de alcohol

crónica o repetida, con infección, con trasplante de hígado, o con daño a hígado inducido con fármaco, comprendiendo administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina como se describe en la presente; y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, en la presente se proveen métodos para tratar o prevenir diabetes o síndrome metabólico conduciendo a enfermedades fibróticas del hígado, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis, hepatitis o cirrosis, comprendiendo administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina. También se proveen métodos para tratar o prevenir una condición tratable o prevenible por inhibición de una vía de JNK, comprendiendo administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina como se describe en la presente; y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, en la presente se proveen métodos para inhibir una quinasa, por ejemplo, JNK1, JNK2, o ambos, en una célula expresando dicha quinasa, comprendiendo contactar dicha célula con una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina como se describe en la presente.

En otro aspecto, en la presente se proveen métodos para preparar Compuestos de Diaminopirimidina como se describe en la presente.

Las presentes modalidades pueden ser entendidas mejor por referencia a la descripción detallada y ejemplos, que deben ejemplificar modalidades no limitantes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena recta saturado, parcialmente saturado o insaturado teniendo de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 átomos de carbono o, en algunas modalidades, de 1 a 6, 1 a 4, o 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen –metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y –n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen –isopropilo, -*sec*-butilo, -isobutilo, -*ter*-butilo, -isopentilo, -neopentilo, -*ter*-pentilo, -2-metil-pentilo, -3-metilpentilo, -4-metilpentilo, -2,3-dimetilbutilo y similares. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, -

$C(CH_3)=CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ y $-CH_2C\equiv C(CH_7CH_3)$, entre otros. Un grupo alquilo puede ser sustituido o no sustituido. Cuando los grupos alquilo descritos en la presente se dice son "sustituidos", pueden ser sustituidos con cualquier sustituto o sustitutos como aquellos encontrados en los compuestos ejemplares y modalidades descritas en la presente, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidracina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; $B(OH)_2$ u O(alquil)aminocarbonilo.

Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3 a 10 átomos de carbono teniendo un anillo cíclico individual o múltiples anillos condensados o en puente que pueden ser opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 miembros de anillo, mientras que en otras modalidades el número de átomos de carbono de anillo varía de 3 a 5, 3 a 6 ó 3 a 7. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, por medio de ejemplo, estructuras de anillo individuales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclo-pentilo, 2-metilciclooctilo y similares, o estructuras de anillo múltiples o en puente tales como 1-biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo-[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, penta-dienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. Dichos grupos cicloalquilo sustituido incluyen, por medio de ejemplo, ciclohexanol y similares.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 4 a 14 átomos de carbono teniendo un anillo individual (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). En algunas modalidades, los grupos arilo contienen 6-14 átomos de carbono, y en otros de 6 a 12 o incluso 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido. La frase "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos

fusionados, tales como sistemas de anillo aromático-alifático fusionados (por ejemplo, indanilo, tetra-hidronaftilo y similares).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo de arilo teniendo uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema de anillo heteroaromático, en donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo contienen 3 a 6 átomos de anillo, y en otros incluyen oxígeno, azufre y oxígeno. En ciertas modalidades, el sistema de anillo de heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (por ejemplo, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo (por ejemplo, indolil-2-onilo o isoindilin-1-onilo), azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (por ejemplo, azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]-piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzoxazolilo (por ejemplo, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolo-piridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (por ejemplo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo.

Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también referido como heteroarilo) o no aromático en donde uno a cuatro de los átomos de carbono son independientemente reemplazados con un heteroátomo a partir de el grupo que consiste de O, S y N. En algunas modalidades, los grupos heterociclilo incluyen 3 a 10 miembros de anillo, mientras que otros dichos grupos tienen 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 8 miembros de anillo. Los heterociclilos también se pueden unir a otros grupos en cualquier átomo de anillo (es decir, cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillo insaturados, parcialmente saturados o saturados, tales como, por ejemplo, grupo imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-4-ona o imidazolidin-2,4-dionilo). La frase heterociclilo incluye especies de anillo fusionado, incluyendo aquellas que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, tales como, por ejemplo, 1- y 2-aminotetralina, benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d][1,2,3]-triazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d]imidazolilo), 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, y benzo[1,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas de anillo policíclico en puente que contienen un heteroátomo tal como,

pero sin limitación a, quinuclidilo. Ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, grupos aziridinilo, azetidinilo, azepanilo, oxetanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (por ejemplo, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, tiazo-linilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo (por ejemplo, piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidropiranilo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotio-piranilo, oxatianilo, dioxilo, ditianilo, piranilo, piridilo,, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo (por ejemplo, indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo), indazolilo, indolizinilo, benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d]imidazolilo o 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo), benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzo-xazolilo (es decir, benzo[d]oazolilo), benzotiazolilo, benzotia-diazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridilo), imidazopiridilo (por ejemplo, azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), triazolo-piridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (por ejemplo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), quinolizinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotia-zinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolo-piridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetra-hidropirimidin-2(1H)-ona y tetrahidroquinolinilo. Grupos heterociclilo no aromáticos representativos no incluyen especies de anillo fusionado que comprendan un grupo aromático fusionado. Ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos incluyen aziridinilo, azetidinilo, azepanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo (por ejemplo, piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatianilo, ditianilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo o

tetrahidropirimidin-2(1H)-ona. Los grupos heterociclilo sustituidos pueden ser mono-sustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero sin limitación a, grupos piridilo o morfilinilo, que son 2-, 3-, 4-, 5- o 6-sustituidos, o disustituidos con varios sustitutos tales como aquellos listados más adelante.

Un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo son como se definió antes. Los grupos cicloalquilalquilo sustituido se pueden sustituir en el alquilo, el cicloalquilo, o tanto las porciones de alquilo como del cicloalquilo del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclopropilo, etilciclobutilo, etilciclopentilo, etilciclohexilo, propilciclopentilo, propilciclohexilo y similares.

Un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, en donde alquilo y arilo se definen antes. Los grupos aralquilo sustituido se pueden sustituir en el alquilo, el arilo, o tanto las porciones de alquilo como de arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo fusionados tal como 4-etil-indanilo.

Un grupo "heterociclilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, en donde alquilo y heterociclilo se definen antes. Los grupos heterociclilalquilo sustituido se pueden sustituir en el alquilo, el heterociclilo, o ambas porciones de alquilo y heterociclilo del grupo. Los grupos heterociclilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 4-etilmorfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il-metilo, furan-3-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-iletilo e indol-2-ilpropilo.

Un "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo como se describió antes sustituido con uno o más grupos hidroxi.

Un grupo "alcoxi" es –O-(alquilo), en donde alquilo se define antes.

Un grupo "alcoxialquilo" es –(alquilo)-O-(alquilo), en donde alquilo se define antes.

Un grupo "amino" es un radical de la fórmula: $-NH_2$.

Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o $-N(alquilo)_2$, en donde cada alquilo es independientemente como se definió antes.

Un grupo "carboxi" es un radical de la fórmula: -C(O)OH.

Un grupo "aminocarbonilo" es un radical de la fórmula: $-C(O)N(R^{\#})_2$, $-C(O)NH(R^{\#})$ o $-C(O)NH_2$, en donde cada R# es independientemente un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilo sustituido o no sustituido como se define en la presente.

Un grupo "acilamino" es un radical de la fórmula: -NHC(O)($R^{\#}$) o –N(alquilo)C(O)($R^{\#}$), en donde cada alquilo y $R^{\#}$ son independientemente como se definió antes.

Un grupo "sulfonilamino" es un radical de la fórmula: -NHSO$_2$($R^{\#}$) o –N(alquil)SO$_2$($R^{\#}$), en donde cada alquilo y R# se definen antes.

Un grupo "urea" es un radical de la fórmula: -N(alquilo)C(O)N($R^{\#}$)$_2$, -N(alquilo)C(O)NH($R^{\#}$), -N(alquilo)C(O)NH$_2$, -NHC(O)N($R^{\#}$)$_2$, -NHC(O)NH($R^{\#}$), o –NH(CO)NH$R^{\#}$, en donde cada alquilo y $R^{\#}$ son independientemente como se definió antes.

Cuando los grupos descritos en la presente, con la excepción de grupo alquilo, se dice son "sustituidos", pueden ser sustituidos con cualquier sustituto o sustitutos apropiados. Ejemplos ilustrativos de sustitutos son aquellos encontrados en los compuestos ejemplares y modalidades descritos en la presente, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; suflonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidracina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); B(OH)$_2$, O(alquilo)aminocarbonilo; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo) ariloxi; aralquiloxi; heterocicliloxi; y heterociclilalcoxi.

Como se usa en la presente, el término "Compuesto de Diaminopirimidina", se refiere a compuestos de la fórmula (I) y fórmula (IB) así como otras modalidades provistas en la presente. En una modalidad, un "Compuesto de Diaminopirimidina" es un compuesto establecido en las tablas 1, 2 y 3. El término "Compuesto de Diaminopirimidina" incluye sales, tautómeros, isotopólogos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos provistos en la presente.

Como se usa en la presente, el término "sal(es) farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada de un ácido o base no tóxico farmacéuticamente aceptable incluyendo un ácido y base inorgánico y un ácido y base orgánico. Las sales básicas de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y sales de zinc u orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, y ácido p-toluenosulfónico. Ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídricos, bromhídricos, maleicos, fosfóricos, sulfúricos y metanosulfónicos. Ejemplos de sales específicas de esta manera incluyen sales de clorhidrato y mesilato. Otros son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un Compuesto de Diaminopirimidina que puede hidrolizar, oxidar o de lo contrario reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proveer un compuesto activo, en particular un Compuesto de Diaminopirimidina o un compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un Compuesto de Diaminopirimidina que incluyen porciones de biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizable. En ciertas modalidades, los profármacos de compuestos con grupos funcionales de carboxilo son los ésteres de alquilo menor del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman de manera conveniente al esterificar ninguna de las porciones de ácido carboxílico presentes en la molécula. Típicamente se pueden preparar profármacos usando métodos bien conocidos, tales como aquellos descritos por *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 6ª ed. (Donald J.

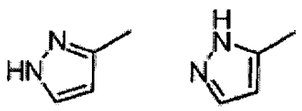
Abraham *ed.*, 2001, Wiley) y *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard *ed.*, 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).

Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un Compuesto de Diaminopirimidina que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro teniendo un centro quiral será sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro teniendo dos centros quirales serán sustancialmente libre de otros diaestereómeros del compuesto. Un compuesto típico estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en p eso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Los Compuestos de Diaminopirimidina pueden tener centros quirales y pueden ocurrir como racematos, enantiómeros o diaestereómeros individuales, y mezclas de los mismos. Todas dichas formas isoméricas se incluyen dentro de las modalidades descritas en la presente, incluyendo mezclas de las mismas.

El uso de formas estereoméricamente puras de dichos Compuestos de Diaminopirimidina, así como el uso de mezclas de aquellas formas, son abarcadas por las modalidades descritas en la presente. Por ejemplo, mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un Compuesto de Diaminopirimidina particular se puede usar en métodos y composiciones descritos en la presente. Estos isómeros se pueden sintetizar asimétricamente o resolver usando técnicas estándar tales como columna quirales o agentes resolventes quirales. Ver, por ejemplo, Jacques, J., y otros, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., y otros, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

También cabe señalar que los Compuestos de Diaminopirimidina pueden incluir isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos; e isómeros cis y trans o una mezcla de los mismos. En ciertas modalidades, los Compuestos de Diaminopirimidina se aíslan como el isómero E o Z. En otras modalidades, los Compuestos de Diaminopirimidina son una mezcla de los isómeros E y Z.

"Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del medio ambiente en donde se encuentra el compuesto y puede ser diferente dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que son referidas como tautómeros entre sí:



Como es entendido prontamente por un experto en la técnica, una variedad amplia de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomerismo y todos los tautómeros de compuestos de la fórmula (I) están dentro del alcance de la presente invención.

También cabe señalar que los Compuestos de Diaminopirimidina pueden contener proporciones no naturales de isotopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isotopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S) o carbono-14 (^{14}C), o puede ser isotópicamente enriquecido, tal como deuterio (^{2}H), carbono-13 (^{13}C), o nitrógeno-15 (^{15}N). Como se usa en la presente, un "isotopólogo" es un compuesto isotópicamente enriquecido. El término "isotópicamente enriquecido" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente de la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecido" también se puede referir a un compuesto que contiene por lo menos un átomo que tiene una composición isotópica diferente de la composición isotópica natural de ese átomo. El término "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isotopo presente para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados o isotópicamente enriquecidos son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos de cáncer e inflamación, reactivos de búsqueda, por ejemplo, reactivos de ensayo de unión, y agentes diagnósticos, por ejemplo, agentes de representación óptica in vivo. Todas las

variaciones isotópicas de los Compuestos de Diaminopirimidina como se describe en la presente, ya sean radioactivos o no, deben estar abarcados dentro del alcance de las modalidades provistos en la presente. En algunas modalidades, se proveen isotopólogos de los Compuestos de Diaminopirimidina, por ejemplo, los isotopólogos son Compuestos de Diaminopirimidina enriquecidos con deuterio, carbono-13 o nitrógeno-15.

"JNK" significa una proteína o una isoforma del mismo expresado por gen JNK1, JNK2 o JNK3 (Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B. y Davis, R.J. *The EMBO J.* 15:2760-2770 (1996)).

"Tratar" como se usa en la presente, significa un alivio, entero o en parte, de un trastorno, enfermedad o condición, o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o condición, o reduciendo o deteniendo más progresión o empeoramiento de aquellos síntomas, o aliviar o erradicar la causa(s) del trastorno, enfermedad o condición en sí. En una modalidad, el trastorno es un trastorno fibrótico de hígado, tal como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular, o fibrosis de hígado coincidente con ingestión de alcohol crónica o repetida (hepatitis alcohólica), con infección (por ejemplo, infección viral tal como HCV), con trasplante de hígado, o con daño a hígado inducido por fármaco (por ejemplo, toxicidad de acetominofeno). En algunas modalidades, "tratar" significa un alivio, entero o en parte, de un trastorno, enfermedad o condición, o síntomas asociados con diabetes o síndrome metabólico conduciendo a trastornos fibróticos de hígado, tal como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), hepatitis o cirrosis, o una reducción, o detención de más progresión o empeoramiento de aquellos síntomas. En una modalidad, el síntoma es ictericia. En otra modalidad, "tratar" significa un alivio, entero o en parte, de un trastorno, enfermedad o condición, o síntomas asociados con una condición, tratable o prevenible por inhibición de una vía de JNK.

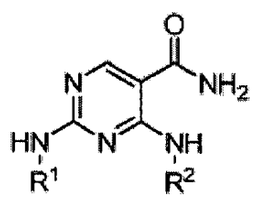
"Prevenir" como se usa en la presente, significa un método de retrasar y/o excluir el comienzo, recurrencia o extensión, entera o en parte, de un trastorno, enfermedad o condición; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o condición. En una modalidad, el trastorno es un trastorno fibrótico de hígado, o diabetes o síndromes metabólicos conduciendo a trastornos fibróticos de hígado, como se describe en la presente, o síntomas de los mismos. En otra, el trastorno es una condición, tratable o prevenible por inhibición de una vía de JNK.

El término "cantidad efectiva" en conexión con un Compuesto de Diaminopirimidina significa una cantidad capaz de tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o condición, o síntomas del mismo, descrito en la presente.

El término "sujeto" incluye un animal, incluyendo, pero sin limitación a, un animal tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o conejillo de indias, en una modalidad un mamífero, en otra modalidad un humano. En una modalidad, un sujeto es un humano teniendo o en riesgo de tener trastornos fibróticos de hígado o diabetes o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticas de hígado, o una condición, tratable o prevenible por inhibición de una vía de JNK, o un síntoma del mismo.

COMPUESTOS DE DIAMINOPIRIMIDINA

En la presente se proveen compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

y sales, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, isotopólogos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

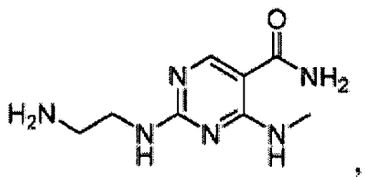
en donde:

R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido, siempre y cuando R^1 no sea 1-aminociclohexilo; y

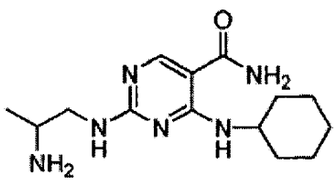
R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) no es:

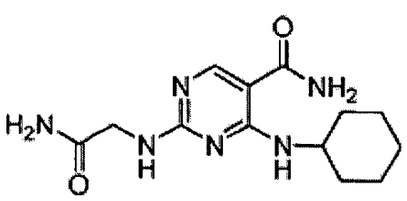
2-(2-aminoetilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida



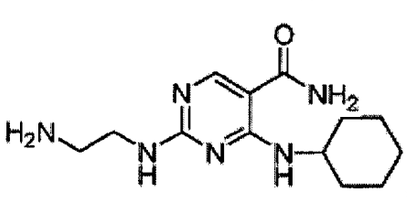
2-(2-aminopropilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



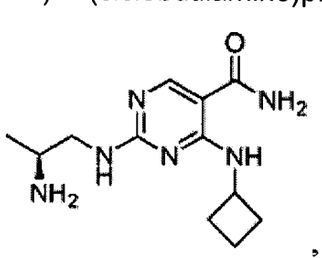
2-(2-amino-2-oxoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



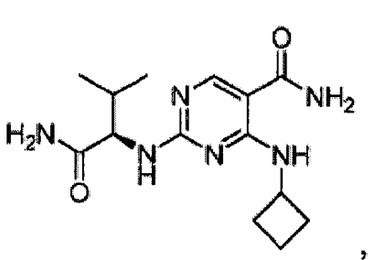
2-(2-aminoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



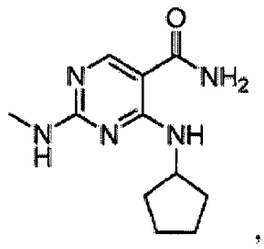
(S)-2-(2-aminopropilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida



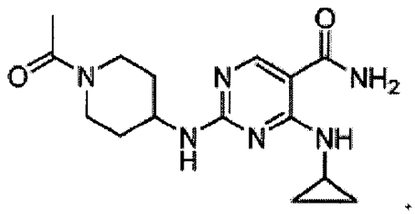
(R)-2-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-4-(ciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida



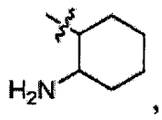
4-(ciclopentilamino)-2-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida



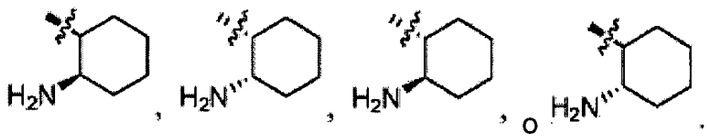
o 2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



En una modalidad, R^1 no es



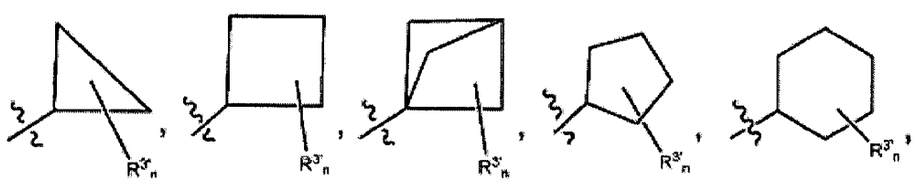
por ejemplo,

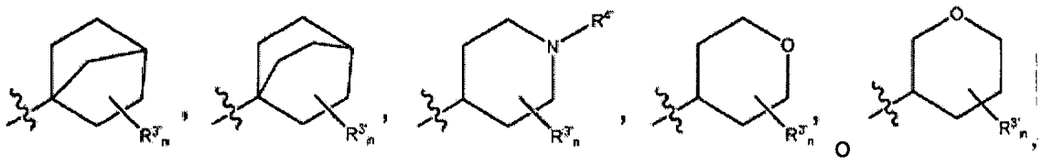


En algunas modalidades de compuestos de la fórmula (I), R^1 es un alquilo de C_{1-8} ramificado, por ejemplo, R^1 es isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, isopentilo, 2-metilpentilo o ter-pentilo. En otras, R^1 es isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, 2,3-dimetil-butilo, isopentilo, 2-metilpentilo, neopentilo, ter-pentilo o 3-metil-pentilo. En otras, R^1 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]pentilo o biciclo[2.2.2]octilo. En otras, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]-heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. En algunas dichas modalidades, el cicloalquilo es sustituido con uno o más halógeno, -(C_{1-4} alquilo), -NR_2, -(C_{0-3} alquilo)OR, -NRC(O)R', -C(O)R', -$C(O)NR_2$, -C(O)OR' o –$NRS(O)_2$R', en donde cada R es independientemente H o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado. Por ejemplo, el cicloalquilo es

sustituido con uno o más metilo, etilo, t-butilo, -F, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ o $-NHSO_2CH_3$. En otras modalidades, el cicloalquilo es sustituido con uno o más halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-6}$ cicloalquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR", -NRC(O)R', -C(O)R', $-C(O)NR_2$, -C(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R" es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6}, en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado. Por ejemplo, el cicloalquilo es sustituido con uno o más metilo, etilo, t-butilo, ciclopropilo, $-CF_3$, -F, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, -O(ciclopropilo), $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ o $-NHSO_2CH_3$. En algunas modalidades, R^1 es un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo o piperidilo. En otras, el heterociclilo no aromático es oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo o piperidilo. En algunas dichas modalidades, el piperidilo es sustituido con –C(O)R' o –C(O)OR', en donde R' es alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado. Todavía en otras modalidades, R^1 es un alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, (C_{1-3} alquil)ciclopropilo, (C_{1-3} alquil)ciclobutilo, (C_{1-3} alquil)ciclopentilo o (C_{1-3} alquil)ciclohexilo. En algunas dichas modalidades, R^1 es $-(CH_2)$ciclopropilo, $-(CH_2)$ciclobutilo, $-(CH_2)$ciclopentilo, $-(CH_2)$ciclo-hexilo, $-CH(CH_3)$ciclopropilo, $-CH(CH_3)$ciclobutilo, $-CH(CH_3)$ciclo-pentilo o $-CH(CH_3)$ciclohexilo. En otras, R^1 es $-(CH_2)$ciclopropilo, $-CH(CH_3)$ciclopropilo, $-CH(CH_3)$ciclobutilo, $-CH(CH_3)$ciclohexilo o $-C-(CH_3)_2$ciclopropilo. Todavía en otras modalidades, R^1 es un alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, (C_{1-4} alquil)tetrahidrofuranilo, $-(C_{1-4}$ alquil)dioxolanilo, (C_{1-4} alquil)furanilo, (C_{1-3} alquil)tiofenilo o $-(C_{1-3}$ alquil)piridilo.

En algunas modalidades de compuestos de la fórmula (I), R^1 se selecciona a partir de alquilo de C_{1-8} ramificado,





en donde

$R^{3'}$ es halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-6}$ cicloalquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR'', -NRC(O)R', -C(O)R', -C(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$;

$R^{4'}$ es –C(O)R' o –C(O)OR';

cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado;

cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado;

cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6} en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado; y

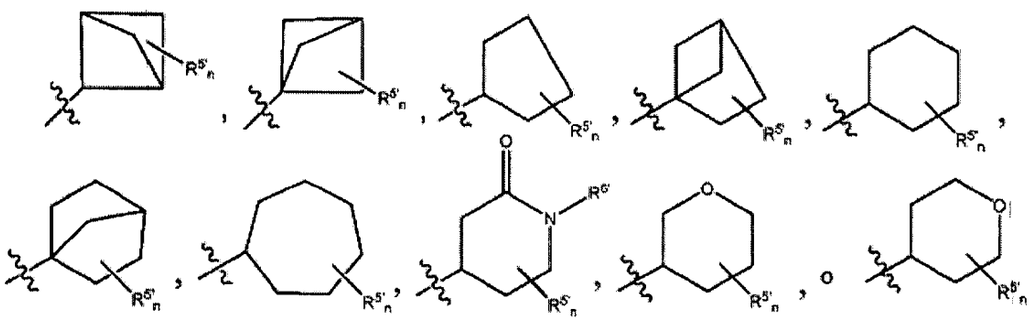
n es 0-2.

En algunas dichas modalidades, $R^{3'}$ es metilo, etilo, t-butilo, ciclopropilo, $-CF_3$, -F, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, -O(ciclopropilo), $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ o $-NHSO_2CH_3$.

En algunas modalidades, R^2 es un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, ter-pentilo, isopentilo o 2-metilpentilo. En otras modalidades, R^2 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, 3-metilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo, ter-pentilo, iso-pentilo, 3-pentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo o 2,4-dimetilpentilo. En algunas dichas modalidades, R^2 es sustituido con uno o más $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(_{C0-3}$ alquilo)OR, $-C(O)NR_2$ o –NRCOR', en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado. Por ejemplo, R^2 es sustituido con uno o más –OH o $-CH_3$. En otras modalidades, R^2 es sustituido con uno o más –OH, $-OCH_3$ o $-CH_3$. En algunas modalidades, R^2 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. En algunas dichas modalidades, R^2 es sustituido con uno o más $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)$C(O)NR_2$, -

NR_2 o –NRCOR', en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado. En otras modalidades, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo o biciclo[2.2.1]heptilo. En algunas dichas modalidades, R^2 es sustituido con uno o más $–CH_3$- (C_{1-4} alquilo), -(C_{1-6} cicloalquilo), -(C_{0-3} alquilo)OR, -(C_{0-3} alquilo)C(O)NR_2, -NR_2 o –NRCOR', en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado. En algunas dichas modalidades, R^2 es sustituido con uno o más metilo, etilo, isopropilo, -CH_2OH, -OH, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -C(O)NH_2, -NHC(O)CH_3 o –NHC(O)-CH_2CH_3. En otras, R^2 es sustituido con uno o más metilo, etilo, isopropilo, -ciclopropilo, -CF_3, -CH_2OH, -OH, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -C-(O)NH_2, -NHC(O)CH_3 o –NHC(O)CH_2CH_3. En algunas modalidades, R^2 es un alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, un (C_{1-3} alquil)ciclopropilo, (C_{1-3} alquil)ciclobutilo, (C_{1-3} alquil)ciclo-pentilo o (C_{1-3} alquil)ciclohexilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^2 es –(CH_2)ciclopropilo, -(CH_2)ciclobutilo, -CH(CH_3)ciclo-propilo, -CH(CH_3)ciclobutilo, -CH(CH_2CH_3)ciclopropilo, -C(CH_3)$_2$ciclo-propilo o –CH_2CH_2ciclobutilo. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, piperidinonilo o 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo. En otras, R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, piperidinonilo o 1,4-dioxaspiro[4.5]-decanilo. En algunas dichas modalidades, R^2 es sustituido con uno o más –(C_{1-4} alquilo), -(C_{0-3} alquilo)OR o –C(O)R', en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado.

En algunas modalidades de compuestos de la fórmula (I), R^2 es un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido,



en donde

$R^{5'}$ es $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-6}$ cicloalquilo), $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquil)$C(O)NR_2$, $-NR_2$ o $-NRCOR'$, en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado;

$R^{6'}$ es H o $-C(O)R'$;

cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado;

cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado; y

n es 0-2.

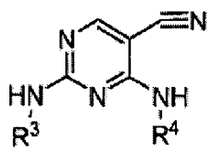
En algunas dichas modalidades, $R^{5'}$ es metilo, etilo, isopropilo, -ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_2OH$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_2CH_3$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es H o $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$ o $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$.

En algunas dichas modalidades de R^2, R^1 es un cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-6}$ cicloalquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR'', -NRC(O)R', -C(O)R', $-C(O)NR_2$, -C(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6}, en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado.

Más modalidades provistas en la presente incluyen combinaciones de una o más de las modalidades particulares establecidas antes.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de la Tabla 2.

En la presente se proveen compuestos que tienen la siguiente fórmula (IB):



(IB)

y sales, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, isotopólogos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

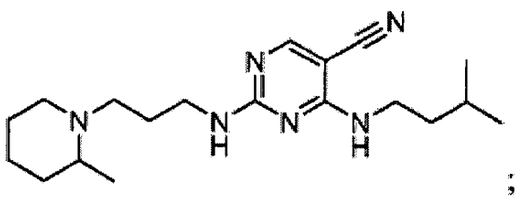
en donde:

R^3 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquil-(heterociclilo no aromático) sustituido o no sustituido; y

R^4 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

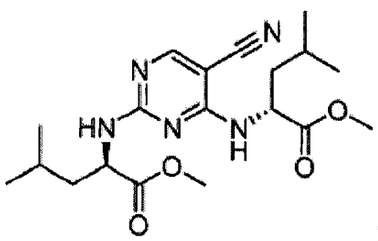
En una modalidad, el compuesto no es

4-(isopentilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo



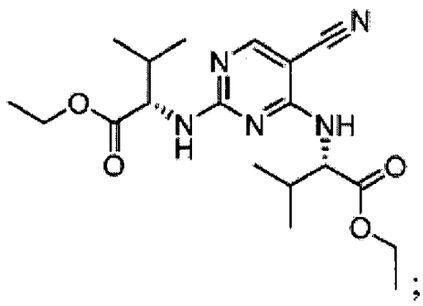
;

2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bi(azanodiilo)-bi(4-metilpentanoato) de (2S,2'S)-dimetilo



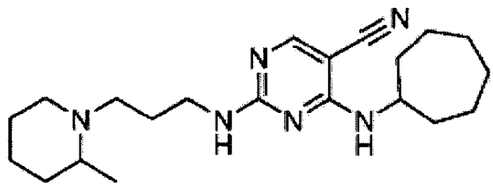
;

2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bi(azanodiil)-bi(3-metilbutanoato) de (2S,2'S)-dietilo



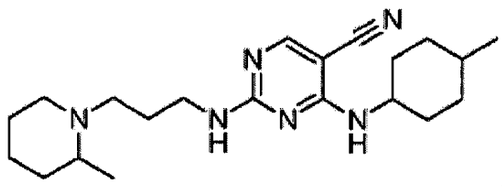
;

4-(cicloheptilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo



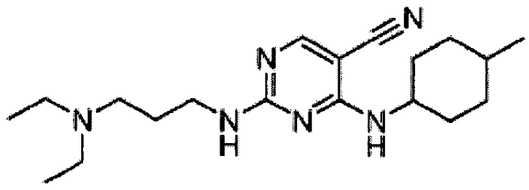
;

4-(4-metilciclohexilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo



; o

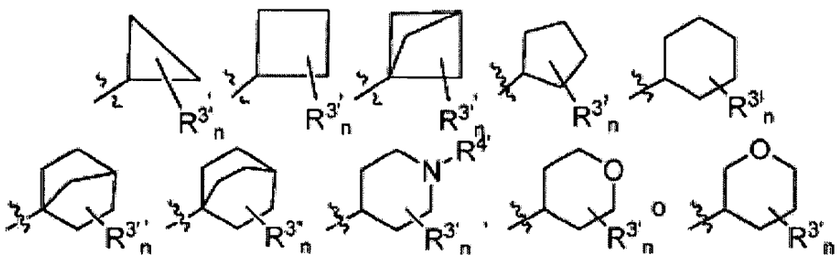
2-(3-(dietilamino)propilamino)-4-(4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo



En una modalidad de compuestos de la fórmula (IB), R^3 es un alquilo de C_{1-8} ramificado, por ejemplo, R^3 es isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, isopentilo, 2-metilpentilo o ter-pentilo. En otras modalidades, R^3 es isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, 2,3-dimetilbutilo, isopentilo, 2-metilpentilo, neopentilo, ter-pentilo o 3-metilpentilo. En algunas modalidades, R^3 es ter-butilo. En otras modalidades, R^3 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]pentilo o biciclo[2.2.2]octilo. En algunas dichas modalidades, R^3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]-pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. En algunas modalidades, R^3 es ciclobutilo o ciclohexilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es sustituido con uno o más halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-6}$

cicloalquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR'', -NRC(O)R', -C(O)R', $-(C_{0-3}$ alquil)$C(O)NR_2$, -C(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R'' es independientemente un ciclo-alquilo de C_{1-6}, en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado. Por ejemplo, el cicloalquilo es sustituido con uno o más metilo, etilo, t-butilo, ciclopropilo, $-CF_3$, -F, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2-CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, -O(ciclopropilo), $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$, -C-(O)$NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ o $-NHSO_2CH_3$. En otras modalidades, el cicloalquilo es sustituido con uno o más halógeno, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, -NRC(O)R'- C(O)R', $-(C_{0-3}$ alquil)$C(O)NR_2$, -C-(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado. Por ejemplo, el cicloalquilo es sustituido con uno o más metilo, etilo, t-butilo, -F, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, -O(ciclopropilo), $-CH_2OH$, $-CH_2-OCH_3$, $-C(CH_2)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N-(CH_3)_2$, -C(O)$NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ o $-NHSO_2CH_3$. En algunas modalidades, el cicloalquilo es sustituido con uno o más metilo, -F, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ o $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$. Todavía en otras modalidades, R^3 es un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo o piperidilo. En algunas modalidades, el heterociclilo no aromático es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-piranilo, piperidilo, piperidinonilo o 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo. En algunas modalidades, R^3 es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, el piperidilo es sustituido con $-C(O)R'$ o $-C(O)OR'$, en donde R' es alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado. En algunas modalidades, R^3 es un alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, $(C_{1-3}$ alquil)ciclopropilo, $(C_{1-3}$ alquil)ciclobutilo, $(C_{1-3}$ alquil)ciclopentilo o $(C_{1-3}$ alquil)ciclohexilo. En algunas modalidades, R^3 es $-(CH_2)$ciclopropilo, $-(CH_2)$ciclobutilo, $-(CH_2)$ciclopentilo, $-(CH_2)$ciclohexilo, $-CH(CH_3)$ciclopropilo, $-CH(CH_3)$-ciclobutilo, $-CH(CH_3)$ciclopentilo o $-CH(CH_3)$ciclohexilo. En otras, R^3 es $-(CH_2)$ciclopropilo, $-CH(CH_3)$ciclopropilo, $-CH(CH_3)$ciclobutilo, $-CH(CH_3)$ciclohexilo o $-C(CH_3)_2$ciclopropilo. En algunas modalidades, R^3 es un alquil-(heterociclilo no aromático) sustituido o no sustituido, por ejemplo, $-(C_{1-4}$ alquil)tetrahidrofuranilo o $-(C_{1-4}$ alquil)-dioxolanilo.

En algunas modalidades de compuestos de la fórmula (IB), R^3 se selecciona a partir de alquilo de C_{1-8} ramificado



en donde

$R^{3'}$ es halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-6}$ cicloalquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR'', -NRC(O)R', -C(O)R', $-C(O)NR_2$, -C(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$;

$R^{4'}$ es –C(O)R', o –C(O)OR';

cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado;

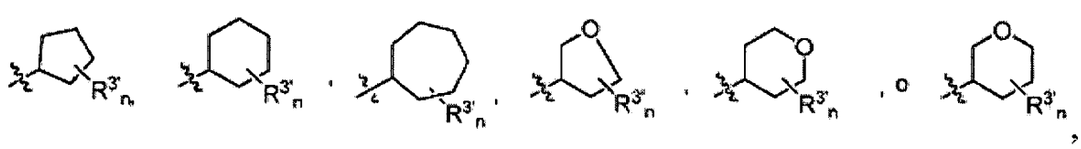
cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado;

cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6}, en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado; y

n es 0-2.

En algunas modalidades, $R^{3'}$ es metilo, etilo, t-butilo, ciclopropilo, $-CF_3$, -F, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, -O(ciclopropilo), $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ o $-NHSO_2CH_3$.

En algunas modalidades de compuestos de la fórmula (IB), R^3 se selecciona a partir de alquilo de C_{1-8} ramificado,



en donde

$R^{3'}$ es halógeno, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, -NRC(O)R', -C(O)R', $-(C_{0-3}$ alquil)$C(O)NR_2$, -C(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$;

cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado;

y

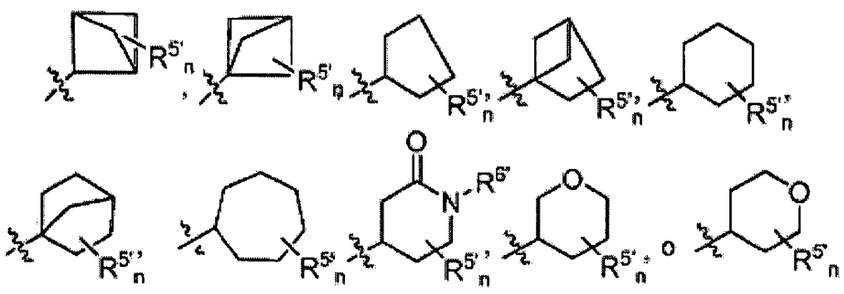
n es 0-2.

En algunas dichas modalidades, $R^{3'}$ es metilo, etilo, t-butilo, -F, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, o $-NHSO_2CH_3$.

En algunas modalidades de compuestos de la fórmula (IB), R^4 es un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, isopentilo, 2-metilpentilo o ter-pentilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, 3-metilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo, ter-pentilo, isopentilo, 3-pentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo o 2,4-dimetilpentilo. En algunas modalidades, R^4 es isopropilo, isobutilo, isopentilo, ter-butilo o ter-pentilo. En algunas dichas modalidades, R^4 es sustituido con uno o más $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-C(O)NR_2$ o $-NRCOR'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado. Por ejemplo, R^4 es sustituido con uno o más –OH, o $-CH_3$. En algunas otras modalidades, R^4 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo o biciclo[2.2.1]heptilo. En algunas modalidades, R^4 es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[1.1.1]pentilo. En algunas modalidades, R^4 es sustituido con uno o más halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-6}$ cicloalquilo), $-(C_{0-3}$ alquil)$C(O)NR_2$, $-NR_2$ o $-NRCOR'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado. Por ejemplo, R^4 es sustituido con uno o más metilo, etilo, isopropilo, -ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_2OH$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_2CH_3$. En algunas modalidades, R^4 es sustituido con uno o más halógeno, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquil)$C(O)NR_2$, $-NR_2$ o $-NRCOR'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde

el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado. En algunas dichas modalidades, R^4 es sustituido con uno o más F, metilo, etilo, isopropilo, $-CH_2OH$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)C(O)NH_2$, $-CH(CH_3)C(O)NHCH_3$, $-CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2C(O)NH_2$, $-C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_2CH_3$. En algunas modalidades, R^4 es sustituido con uno o más metilo, etilo, -F, $-CH_2OH$ u –OH. En algunas modalidades, R^4 es un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, por ejemplo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, piperidinonilo o 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo. En algunas modalidades, R^4 es tetrahidro-furanilo o tetrahidropiranilo. En algunas dichas modalidades, R^4 es sustituido con uno o más (C_{1-4} alquilo), $-(C_{0-3}$ alquilo)OR o –C(O)R', en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado.

En algunas modalidades de compuestos de la fórmula (IB), R^4 es un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido,



en donde

$R^{5'}$ es $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ aquilo), $-(C_{1-6}$ cicloalquilo), $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)$C(O)NR_2$, $-NR_2$ o –NRCOR', en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado.

$R^{6'}$ es H, o –C(O)R';

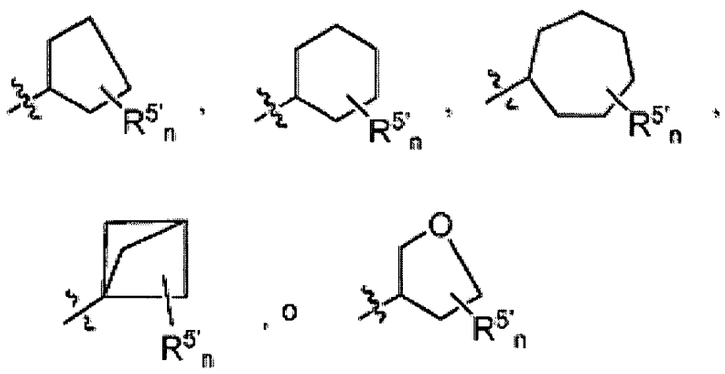
cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado;

cada R' es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado; y

n es 0-2.

En algunas dichas modalidades, $R^{5'}$ es metilo, etilo, isopropilo, -ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_2OH$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_2CH_3$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es H o $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$ o $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$.

En algunas modalidades de compuestos de la fórmula (IB), R^4 es un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido,



en donde

$R^{5'}$ es halógeno, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)$C(O)NR_2$, $-NR_2$ o $-NRCOR'$;

cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado;

cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado; y

n es 0-2.

En algunas dichas modalidades, $R^{5'}$ es F, metilo, etilo, isopropilo, $-CH_2OH$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)C(O)NH_2$, $-CH(CH_3)C(O)NHCH_3$, $-CH(CH_3)C(O)N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2C(O)NH_2$, $-C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_2CH_3$. En algunas modalidades, $R^{5'}$ es F, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, en donde R^4 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, R^3 es un cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más

halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-6}$ cicloalquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR'', -NRC(O)R', -C(O)R', $-C(O)NR_2$, -C(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado y cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6}, en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado.

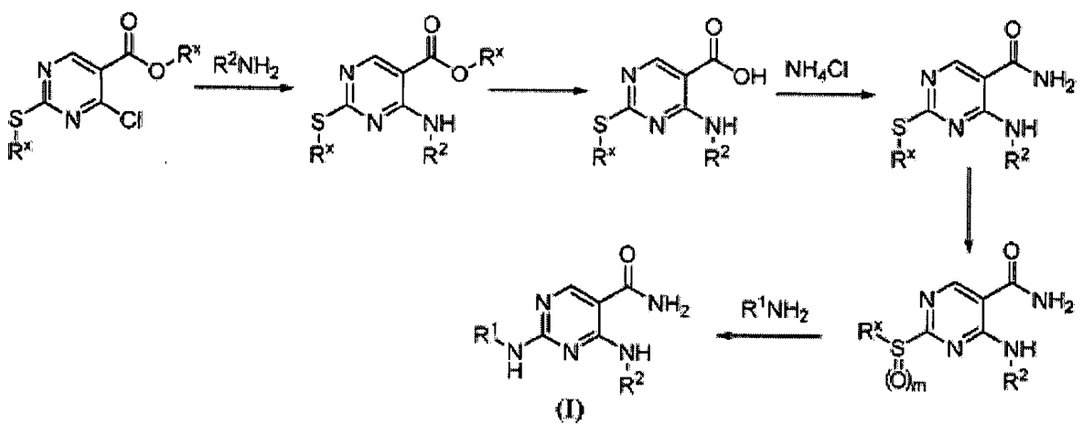
Más modalidades provistas en la presente incluyen combinaciones de una o más de las modalidades particulares establecidas antes.

Compuestos representativos de la fórmula (IB) se establecen en la Tabla 3.

Compuestos de Diaminopirimidina establecidos en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3 fueron probados en los ensayos inhibidores de JNK descritos en la presente y se descubrió que tienen actividad como inhibidores de JNK. En una modalidad, el Compuesto de Diaminopirimidina es un compuesto como se describe en la presente, en donde el compuesto a una concentración de 10 μM inhibe JNK1 por al menos aproximadamente 50% o más.

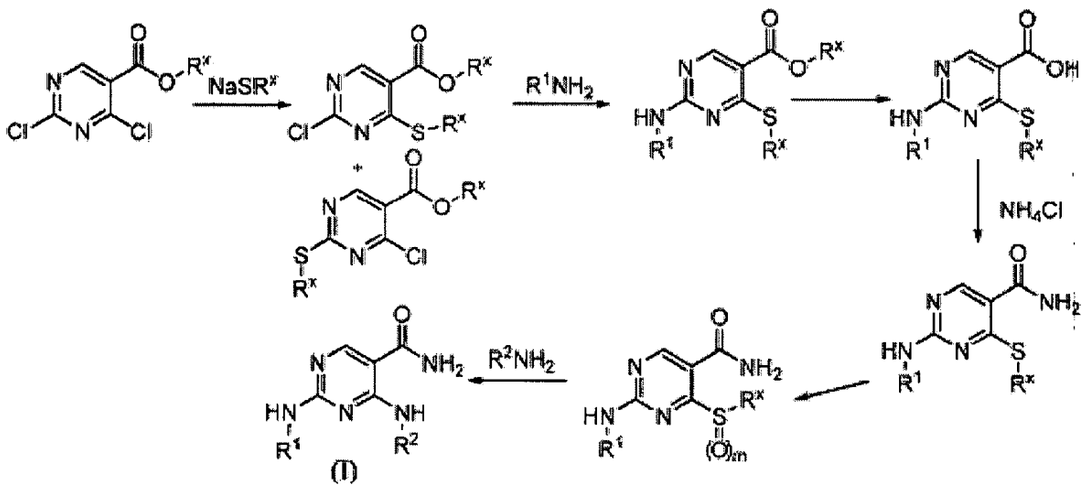
MÉTODOS PARA HACER COMPUESTOS DE DIAMINOPIRIMIDINA

Los Compuestos de Diaminopirimidina se pueden hacer usando síntesis orgánicas convencionales y materiales de partida comercialmente disponibles. Por medio de ejemplo y sin limitación, los Compuestos de Diaminopirimidina de la fórmula (I) se pueden preparar como se delinea en los esquemas 1-9 mostrados más adelante así como en los ejemplos establecidos más adelante. Cabe señalar que un experto en la técnica sabrá cómo modificar los procedimientos establecidos en los esquemas ilustrativos y ejemplos para llevar a los productos deseados.



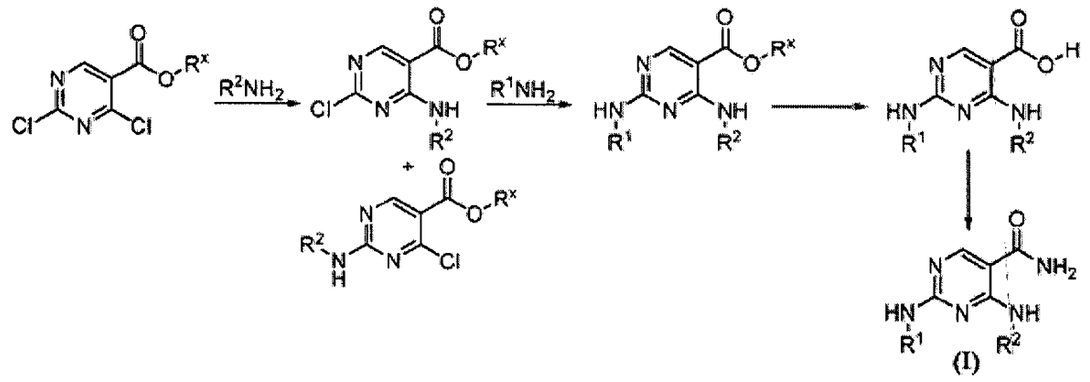
Esquema 1

Como se muestra en el esquema 1, los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son como se define en la presente, se pueden preparar a partir de un éster de carboxilato de 4-cloro-2-alquiltiopirimidina apropiadamente derivatizado (en donde cada R^x es independientemente un alquilo de C_{1-2}), por tratamiento con R^2NH_2 a temperatura elevada (por ejemplo, 60-80°C) en un solvente orgánico (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, THF, NMP, DMF, DMSO o dioxano), en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio). La hidrólisis del éster se logra por tratamiento con una base acuosa, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, en un co-solvente tal como etanol, metanol, isopropanol, THF o dioxano. La formación de amida se logra por reacción con NH_4Cl en presencia de un agente de acoplamiento (tal como, por ejemplo, HATU, CDI, HBTU, EDC opcionalmente en combinación con HOBt, o cloroformato de etilo), en un solvente orgánico, tal como NMP, DMF, DMSO, dioxano, THF, DCM o cloroformo, en presencia de una base (tal como DIEA, TEA o carbonato de potasio). La oxidación de la porción de alquiltiol se logra por tratamiento en un solvente orgánico (tal como, por ejemplo, acetona, DCM, NMP, DMF o cloroformo) con un oxidante tal como mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno, o 3-fenil-2-(fenil-sulfonil)-1,2-oxaziridina. La mezcla resultante de sulfona (m = 1) y sulfóxido (m = 2) es tratada a temperatura elevada (por ejemplo, 80-100°C) con R^1NH_2 en un solvente (tal como, por ejemplo, dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF o agua) en presencia de una base orgánica, tal como DIEA, TEA, N-metilmorfolina, o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-undec-7-eno, para dar los compuestos de la fórmula (I).



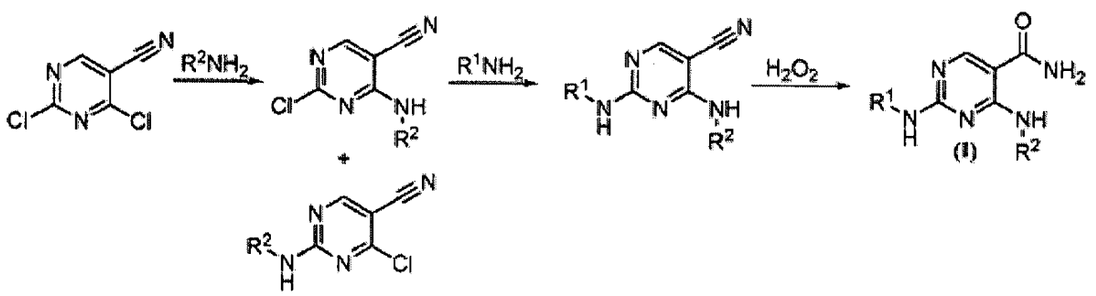
Esquema 2

Alternativamente, compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el esquema 2 (en donde R^1, R^2 y R^x son como se definió antes). El tratamiento de un éster alquílico de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato con $NaSR^x$ en un solvente orgánico (por ejemplo, THF, DCM o dioxano) en presencia de un catalizador (por ejemplo, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tetrabutil-amonio o bromuro de tetrabutilamonio), bajo refrigeración (por ejemplo, a -10°C) da una mezcla de derivados de tioalquilo. El tratamiento posterior con R^1NH_2 a temperatura elevada (por ejemplo, 80°C) en un solvente orgánico (por ejemplo, dioxano, THF, NMP, DMF, DMSO, etanol, metanol o isopropanol), en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio) incorpora la cadena lateral R^1. La hidrólisis del éster alquílico, acoplando con NH_4Cl y oxidación como antes, provee una mezcla de derivados de sulfona (m = 1) y sulfóxido (m = 2), sobre la cual el tratamiento con R^2NH_2 en un solvente (tales como dioxano, NMP, DMF, DMSO, THF o agua), en presencia de una base orgánica (tales como DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, o N-metil-morfolina), a temperatura elevada (por ejemplo, 80-110°C) provee los compuestos de la fórmula (I).



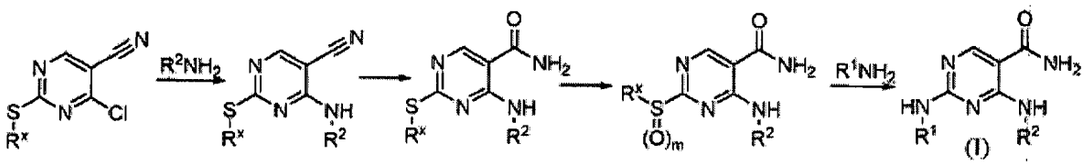
Esquema 3

Compuestos de la fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el esquema 3. El tratamiento de éster alquílico de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato con R^2NH_2 en un solvente (por ejemplo, éter etílico, THF, DCM, tolueno o éter metilo ter-butílico) en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio) a temperatura baja (por ejemplo, -70°C) provee inducción de la cadena lateral R^2. La separación de la mezcla de regioisómeros, y la hidrogenación del cloro restante en una muestra permite función regiomérica de la incorporación de cadena lateral R^2. El compuesto de regioisómero deseado entonces se derivatiza más. El tratamiento posterior con R^1NH_2 en un solvente orgánico (por ejemplo, THF, NMP, DMF, DMSO, dioxano, etanol, metanol o isopropanol) en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio) a temperatura elevada (por ejemplo, 70°C) provee introducción de la cadena lateral R^1. La hidrólisis del éster alquílico y acoplamiento con NH_4Cl, como antes, provee los compuestos de la fórmula (I).



Esquema 4

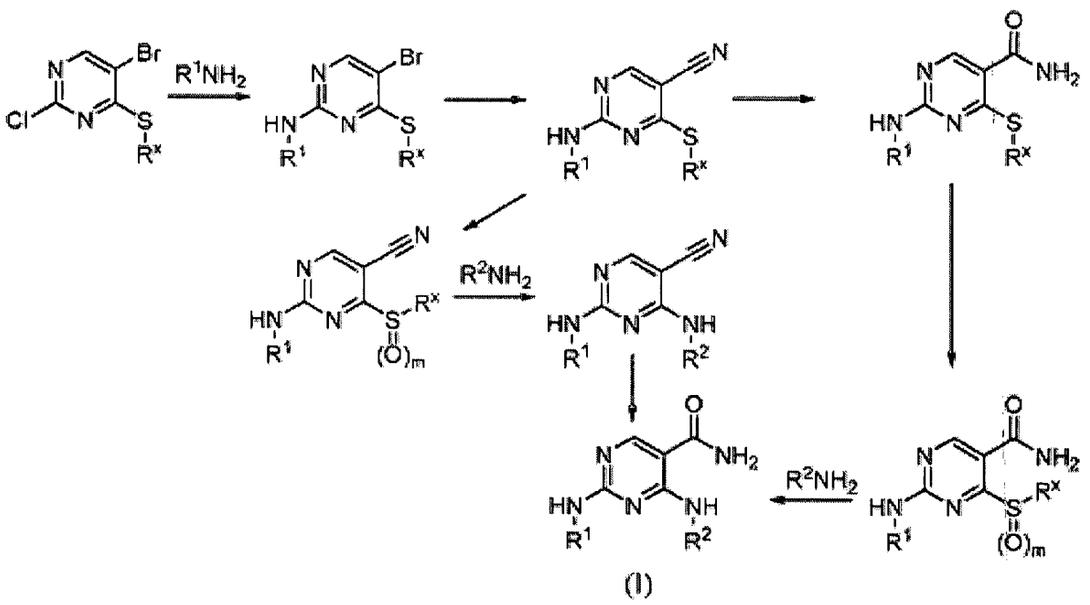
Un método alternativo a la síntesis de compuestos de la fórmula (I) se muestra en el esquema 4. El tratamiento de 2,4-di-cloropirimidina-5-carbonitrilo con R^2NH_2 en un solvente orgánico (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol o THF) en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio) a temperatura baja (por ejemplo, -60°C) provee introducción de la cadena lateral R^2. Como antes, la hidrogenación del cloro restante permite función regioisomérica de la incorporación de R^2. El tratamiento posterior con R^1NH_2 en un solvente orgánico (por ejemplo, 1-butanol, THF, NMP, DMF, DMSO, dioxano, etanol, metanol o isopropanol) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, DIEA o TEA) a temperatura elevada (por ejemplo, 120°C) provee introducción de la cadena lateral R^1 (proveyendo en algunas instancias cuando R^1 = R^2 y R^2 = R^4, compuestos de la fórmula (1B)). La conversión de la porción de nitrilo con, por ejemplo, peróxido catalítico, en presencia de una base acuosa fuerte, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un solvente, tal como, por ejemplo, DMSO, NMP, DMF, etanol o metanol, provee los compuestos de la fórmula (I).



Esquema 5

Todavía otro método para la síntesis de compuestos de la fórmula (I) se muestra en el esquema 5. El tratamiento de 4-cloro-2-(alquiltio)pirimidina-5-carbonitrilo con R^1NH_2 en un solvente orgánico (por ejemplo, n-butanol, NMP, DMF, DMSO, dioxano o etanol) en la presencia de una base (tal como, por ejemplo, DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio), a una temperatura entre 50°C y 90°C) introduce la cadena lateral R^1. La conversión del carbonitrilo a la amida, por ejemplo, por

tratamiento con peróxido (H_2O_2), en un solvente (tal como, por ejemplo, DMSO, NMP, DMF, etanol o metanol) en presencia de una base (tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), y oxidación (por ejemplo, usando mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno o 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina, en un solvente tal como DCM, NMP, DMF o DMA), provee la mezcla de sulfona (m=1) y sulfóxido (m=2) como antes, que se puede tratar con R^2NH_2 en un solvente tal como (dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF o n-butanol) en presencia de una base (tal como DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, o N-metilmorfolina), opcionalmente a temperatura elevada (por ejemplo, entre temperatura ambiente y 130°C) para proveer compuestos de la fórmula (I).

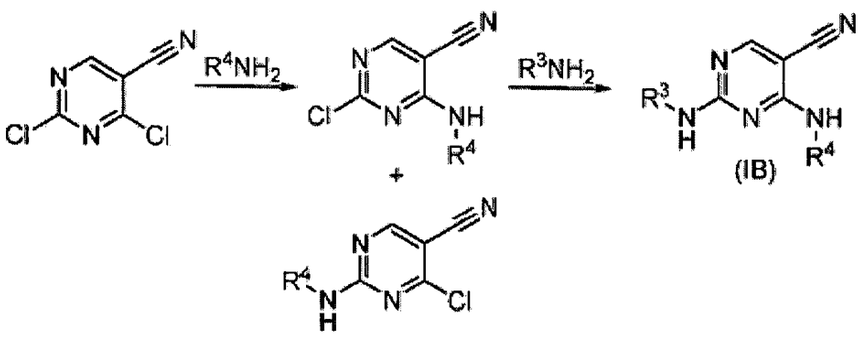


Esquema 6

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden obtener como se muestra en el esquema 6. El tratamiento de 5-bromo-2-cloro-4-(alquiltio)pirimidina con R^1NH_2 en un solvente orgánico (por ejemplo, n-butanol, NMP, DMF, DMSO, dioxano o etanol) en presencia de una base (tal como, por ejemplo, DIEA, TEA, N-metil-morfolina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio), a una temperatura entre 80°C y 100°C, introduce la cadena lateral R^1. La introducción de la porción de carbonitrilo se logra por tratamiento con zinc y dicianozinc en un solvente (tal como DMF, DMSO, NMP o DMA) en presencia de un catalizador tal como Pd(O), a temperatura elevada (por ejemplo, entre 80°C –

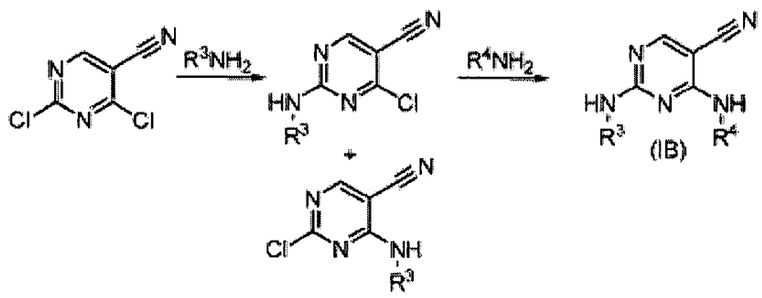
100°C). Como antes, la conversión a la porción de amida por tratamiento con peróxido, seguido por oxidación a la sulfona/sulfóxido, y tratamiento con R^2NH_2 provee los compuestos de la fórmula (I). Alternativamente, la porción de alquiltio se oxida primero, seguido por introducción de la cadena lateral R^2, (al proveer en algunas instancias cuando $R^1 = R^3$ y $R^2 = R^4$ compuestos de la fórmula (IB)), y conversión a la porción de amida, provee compuestos de la fórmula (I).

Alternativamente, Compuestos de Diaminopirimidina de la fórmula (IB), en donde R^3 y R^4 son como se define en la presente, se pueden hacer como se delinea en los esquemas 7, 8 y 9 mostrados más adelante, así como en los ejemplos establecidos en la presente. Cabe señalar que un experto en la técnica sabría cómo modificar los procedimientos establecidos en los esquemas ilustrativos y ejemplos para llegar al producto deseado.



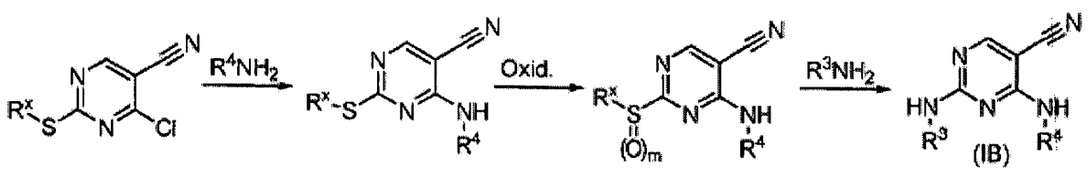
Esquema 7

Como se muestra en el esquema 7, el tratamiento de 2,4-di-cloropirimidina-5-carbonitrilo con R^4NH_2 en un solvente orgánico (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol o THF) en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio) provee introducción de la cadena lateral R^4. El tratamiento posterior con R^3NH_2 en un solvente orgánico (por ejemplo, 1-butanol, THF, NMP, DMF, DMSO, dioxano, etanol, metanol o isopropanol) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, DIEA o TEA) a temperatura elevada (por ejemplo, 50°C a 90°C) provee compuestos de la fórmula (IB).



Esquema 8

Alternativamente, el sustituto R3 se introduce primero, seguido por introducción del sustituto R4 esencialmente por los mismos métodos, como se muestra en el esquema 8. En algunas modalidades, el acoplamiento con R^4NH_2 se realiza a una temperatura entre temperatura ambiente y 110°C.

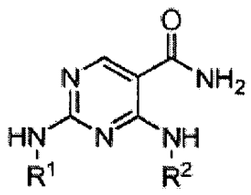


Esquema 9

En una tercera propuesta, compuestos de la fórmula (IB) se pueden preparar partiendo de un 4-cloro-2-alquiltiopirimidina-carbonitrilo apropiadamente derivatizado (en donde cada R^x es independientemente un alquilo de C_{1-2}), por tratamiento con R4NH2 a temperatura elevada (por ejemplo, 50°C – 90°C) en un solvente orgánico (por ejemplo, n-butanol, NMP, DMF, DMSO o dioxano), en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio). La oxidación de la porción de alquiltiol se logra por tratamiento en un solvente orgánico (tal como, por ejemplo, DCM, NMP, DMF o DMA) con un oxidante tal como mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno, o 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina. La mezcla resultante de sulfona (m = 1) y sulfóxido (m = 2) se trata a temperatura ambiente o temperatura elevada (por ejemplo, 25°C – 110°C) con R^3NH_2 en un solvente (tal como, por ejemplo, dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF o n-butanol) en presencia

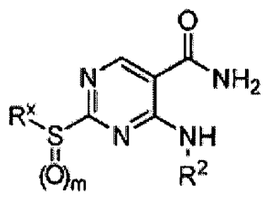
de una base orgánica, tal como DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, para dar los compuestos de la fórmula (IB).

En un aspecto, en la presente se proveen métodos para preparar un compuesto de la fórmula (I):



(I)

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (Ia)



(Ia),

con R^1NH_2 en un solvente, en presencia de una base orgánica,

en donde:

R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido, siempre y cuando R^1 no sea 1-aminociclohexilo;

R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido;

R^x es un alquilo de C_{1-2}; y

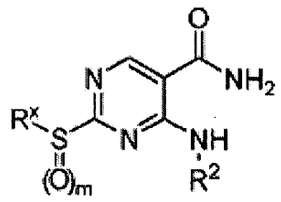
m es 1 ó 2.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) no es 2-(2-aminoetilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-amino-propilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-amino-2-oxoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-aminoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(2-aminopropilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-

ilamino)-4-(ciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopentilamino)-2-(metil-amino)pirimidina-5-carboxamida; o 2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida.

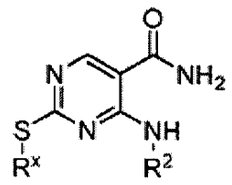
En una modalidad, el solvente es dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF o agua. En otra, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-undec-7-eno o N-metilmorfolina. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 80°C a aproximadamente 100°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (Ia):



(Ia),

los métodos que comprenden oxidar un compuesto de la fórmula (Ib)

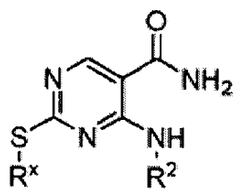


(Ib),

en un solvente por tratamiento con un oxidante seleccionado a partir de mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno, o 3-fenil-2-(fenil-sulfonil)-1,2-oxaziridina.

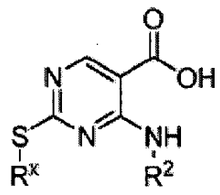
En una modalidad, el solvente es acetona, DCM, NMP, DMF o cloroformo. En algunas modalidades, el método se realiza a una temperatura entre alrededor de 0°C a aproximadamente 20°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (Ib):



(Ib),

los métodos que comprende contactar un compuesto de la fórmula (Ic)

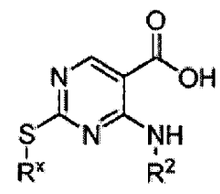


(Ic),

con NH_4Cl, en presencia de un agente de acoplamiento y una base, en un solvente.

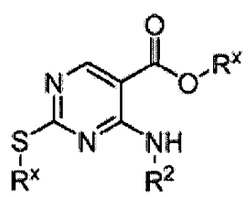
En algunas modalidades, el solvente es NMP, DMF, DMSO, dioxano, THF, DCM o cloroformo. En otras, el agente de acoplamiento es HATU, CDI, HBTU, EDC/HOBt, o cloroformato de etilo, y la base es DIEA, TEA, o carbonato de potasio.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (Ic)



(Ic),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (Id)

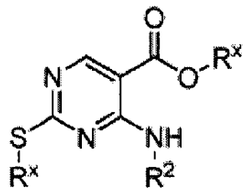


(Id),

con una base acuosa, en un co-solvente.

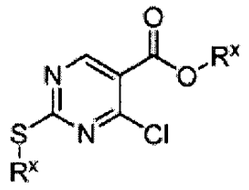
En algunas modalidades, la base acuosa es hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio o hidróxido de litio. En otras modalidades, el co-solvente es etanol, metanol, isopropanol, THF o dioxano.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (Id)



(Id),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (Ie)

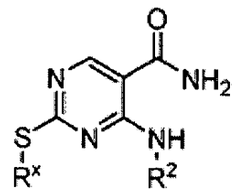


(Ie),

con R^2NH_2 en un solvente orgánico, en presencia de una base.

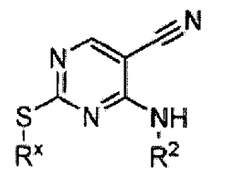
En algunas modalidades, el solvente orgánico es etanol, metanol, isopropanol, THF, NMP, DMF, DMSO o dioxano. En otras, la base es DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 60°C a aproximadamente 80°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (Ib)



(Ib),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (If)

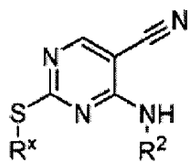


(If),

con peróxido, en presencia de una base, en un solvente.

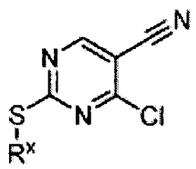
En algunas modalidades, el solvente es DMSO, NMP, DMF, etanol o metanol. En otras, la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (If)



(If),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (Ig)

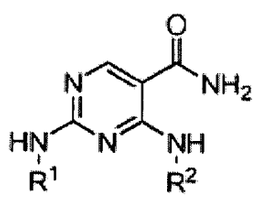


(Ig)

con R^2NH_2 en un solvente orgánico, en presencia de una base.

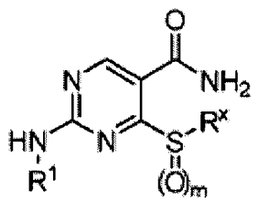
En algunas modalidades, el solvente orgánico es n-butanol, NMP, DMF, DMSO, dioxano o etanol. En otras, la base es DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 50°C a aproximadamente 90°C.

Además se proveen métodos para preparar un compuesto de la fórmula (I):



(I)

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IIa)



(IIa),

con R^2NH_2 en un solvente, en presencia de una base orgánica,
en donde:

R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, siempre y cuando R^1 no sea 1-aminociclohexilo;

R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido;

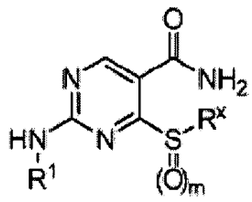
R^x es un alquilo de C_{1-2}; y

m es 1 ó 2.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) no es 2-(2-aminoetilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-amino-propilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-amino-2-oxoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-aminoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(2-aminopropilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(1-amino-3-metil-1-oxabutan-2-ilamino)-4-(ciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopentilamino)-2-(metil-amino)pirimidina-5-carboxamida; o 2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida.

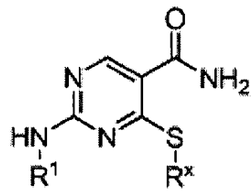
En una modalidad, el solvente es dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF o agua. En otra, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno, o N-metilmorfolina. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 80°C a aproximadamente 110°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IIa):



(IIa),

los métodos que comprenden oxidar un compuesto de la fórmula (IIb)

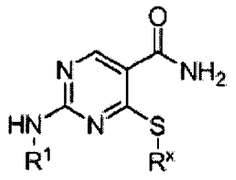


(IIb),

en un solvente por tratamiento con un oxidante seleccionado de mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno, o 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina.

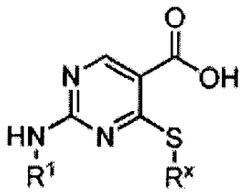
En una modalidad, el solvente es acetona, DCM, NMP, DMF o cloroformo. En algunas modalidades, se realiza oxidación a temperatura baja, por ejemplo, a aproximadamente 0°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IIb):



(IIb),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IIc)

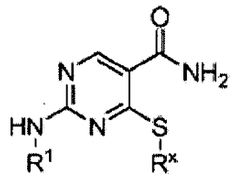


(IIc),

con NH_4Cl en presencia de un agente de acoplamiento y una base, en un solvente.

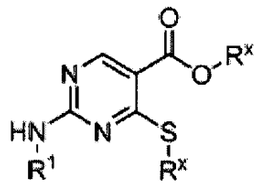
En algunas modalidades, el solvente es NMP, DMF, DMSO, dioxano, THF, DCM, o cloroformo. En otras, el agente de acoplamiento es HATU, CDI, HBTU, EDC/HOBt, o cloroformato de etilo, y la base es DIEA, TEA, o carbonato de potasio.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IIc)



(IIb),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IId)

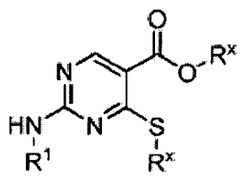


(IId),

con una base acuosa, en un co-solvente.

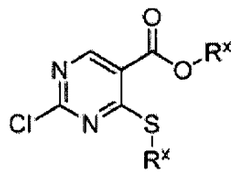
En algunas modalidades, la base acuosa es hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio o hidróxido de litio. En otras modalidades, el co-solvente es etanol, metanol, isopropanol, TH o dioxano.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IId)



(IId),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IIe)

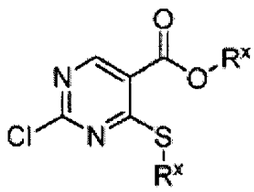


(IIe),

con R^1NH_2 en un solvente orgánico, en presencia de un base orgánica.

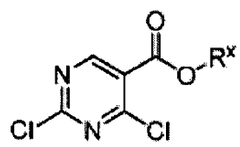
En una modalidad, el solvente orgánico es dioxano, THF, NMP, DMF, DMSO, etanol, metanol o isopropanol. En otra, la base es DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 80°C a aproximadamente 100°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IIe)



(IIe),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IIf)

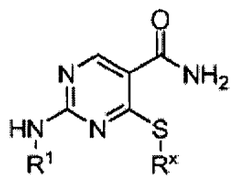


(IIf),

con $NaSR^x$ en un solvente orgánico en presencia de un catalizador.

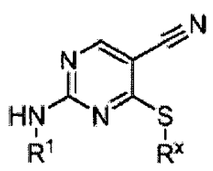
En una modalidad, el solvente es THF, DCM o dioxano. En una modalidad, el catalizador es cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio. En algunas modalidades, el contacto se realiza bajo refrigeración, por ejemplo, aproximadamente -10°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IIb):



(IIb),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IIg)

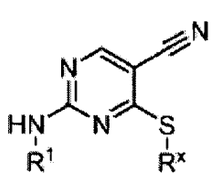


(IIg),

con peróxido, en presencia de una base, en un solvente.

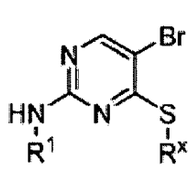
En algunas modalidades, el solvente es DMSO, NMP, DMF, etanol o metanol. En otras, la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IIg)



(IIg),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IIh)



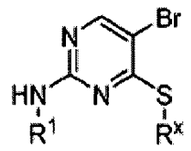
(IIh),

con zinc y dicianozinc, en presencia de un catalizador, en un solvente.

En algunas modalidades, el catalizador es Pd(0). En algunas modalidades, el solvente es DMF, DMSO, NMP o DMA. En otras, el contacto se realiza a

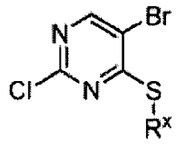
temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura entre alrededor de 80°C y aproximadamente 100°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IIh)



(IIh),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IIi)

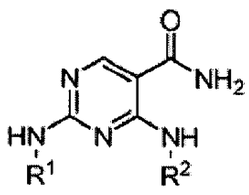


(IIi)

con R^1NH_2, en presencia de una base, en un solvente orgánico.

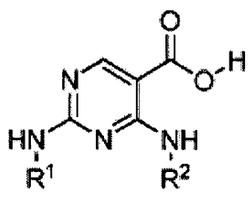
En algunas modalidades, el solvente orgánico es n-butanol, NMP, DMF, DMSO, dioxano o etanol. En otras, la base es DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura entre alrededor de 80°C y aproximadamente 100°C.

También se proveen métodos para preparar un compuesto de la fórmula (I):



(I)

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IIIa)



(IIIa),

con NH_4Cl, en presencia de un agente de acoplamiento y una base, en un solvente, en donde:

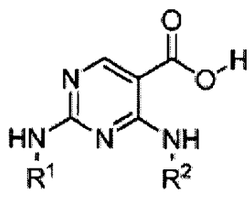
R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido, siempre y cuando R^1 no sea 1-aminociclohexilo; y

R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) no es 2-(2-aminoetilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-amino-propilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-amino-2-oxoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-aminoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(2-aminopropilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-4-(ciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopentilamino)-2-(metil-amino)pirimidina-5-carboxamida; o 2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida.

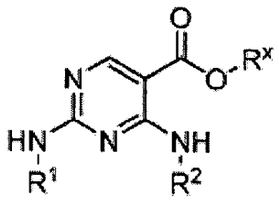
En algunas modalidades, el solvente es NMP, DMP, DMSO, dioxano, THF, DCM o cloroformo. En otras, el agente de acoplamiento es HATU, CDI, HBTU, EDC/HOBt, o cloroformato de etilo, y la base es DIEA, TEA o carbonato de potasio.

En algunas dichas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IIIa):



(IIIa),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IIIb)

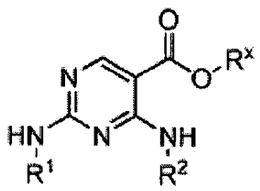


(IIIb),

con una base acuosa, en un co-solvente, en donde R^x es un alquilo de C_{1-2}.

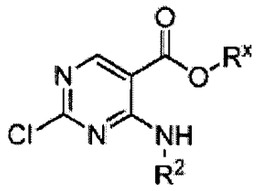
En algunas modalidades, la base acuosa es hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio o hidróxido de litio. En otras modalidades, el co-solvente es etanol, metanol, isopropanol, THF o dioxano.

En algunas modalidades, el método comprende además preparar un compuesto de la fórmula (IIIb):



(IIIb),

el método que comprende contactar un compuesto de la fórmula (IIIc)

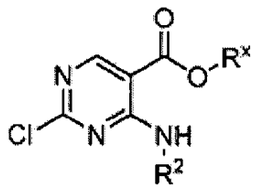


(IIIc),

con R^1NH_2 en presencia de una base orgánica, en un solvente orgánico.

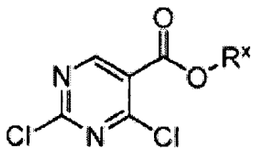
En algunas modalidades, el solvente orgánico es THF, NMP, DMF, DMSO, dioxano, etanol, metanol o isopropanol. En otras, la base orgánica es DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, aproximadamente 70°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IIIc)



(IIIc),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IIId)

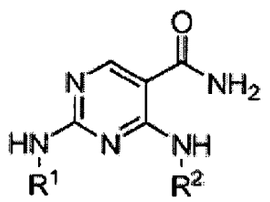


(IIId)

con R^2NH_2 en presencia de una base orgánica en un solvente.

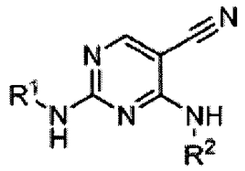
En algunas modalidades, el solvente es éter etílico, THF, DCM tolueno o éter metilo ter-butílico. En otras, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura baja, por ejemplo, aproximadamente -70°C.

También se proveen métodos para preparar un compuesto de la fórmula (I):



(I)

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IVa)



(IVa),

con peróxido catalítico, en presencia de una base acuosa fuerte, en un solvente, en donde:

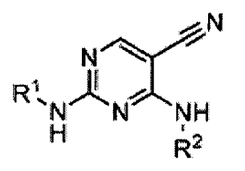
R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclillo no aromático sustituido o no sustituido, o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, siempre y cuando R^1 no sea 1-aminociclohexilo; y

R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) no es 2-(2-aminoetilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-amino-propilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-amino-2-octoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; 2-(2-aminoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; (S)-2-(2-aminopropilamino)-4-(ciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida; (R)-2-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il-amino)-4-(ciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-(ciclopentil-amino)-2-(metil-amino)pirimidina-5-carboxamida; o 2-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida.

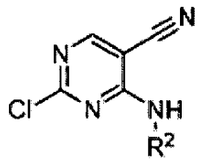
En algunas modalidades, el solvente es DMSO, NMP, DMF, etanol o metanol. En otras, la base acuosa fuerte es tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

En algunas dichas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IVa):



(IVa),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IVb)

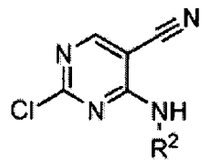


(IVb),

con R^1NH_2 en presencia de una base, en un solvente orgánico.

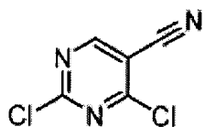
En algunas modalidades, el solvente orgánico es 1-butanol, THF, NMP, DMF, DMSO, dioxano, etanol, metanol o isopropanol. En otras, la base es carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, DIEA o TEA. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, aproximadamente 120°C.

En algunas dichas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IVb):



(IVb),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IVc)

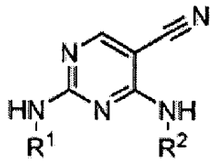


(IVc),

con R^2NH_2 en presencia de una base, en un solvente orgánico.

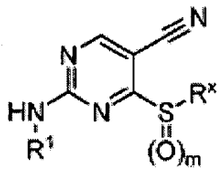
En algunas modalidades, el solvente orgánico es etanol, metanol, isopropanol o THF. En otras, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura baja, por ejemplo, aproximadamente -60°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IVa):



(IVa),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (IVd)

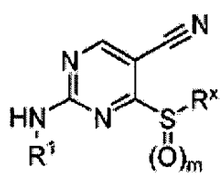


(IVd),

con R^2NH_2 en presencia de una base, en un solvente orgánico.

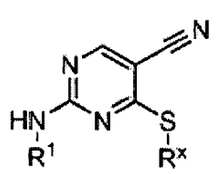
En algunas modalidades, el solvente orgánico es DCM, NMP, DMF o DMA. En otras, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno o N-metilmorfolina. En algunas modalidades, el contacto se realiza a una temperatura entre temperatura ambiente y aproximadamente 130°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (IVd):



(IVd),

los métodos comprenden oxidar un compuesto de la fórmula (IIg)

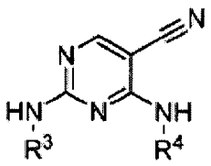


(IIg),

en un solvente por tratamiento con un oxidante seleccionado a partir de mCPBA, oxono, peróxido de hidrógeno o 3-pentil-2-(fenil-sulfonil)-1,2-oxaziridina.

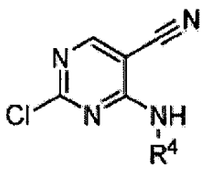
En una modalidad, el solvente es DCM, NMP, DMF o DMA. En algunas modalidades, la oxidación se realiza a una temperatura de alrededor de 0°C a aproximadamente temperatura ambiente.

También se proveen métodos para preparar un compuesto de la fórmula (IB)



(IB),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (Va)



(Va),

con R^3NH_2 en presencia de una base, en un solvente orgánico, en donde

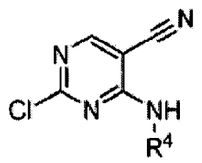
R^3 es un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido o alquil-(heterociclilo no aromático) sustituido o no sustituido; y

R^4 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

En una modalidad, el compuesto no es 4-(isopentilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo; (2S,2'S)-dimetil-2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bis(azanodiil)bi(4-metil-pentanoato); (2S,2'S)-dietil-2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bi-(azano-diil)bi(3-metilbutanoato); 4-(cicloheptilamino)-2-(3-(2-metil-piperidin-1-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo; 4-(4-metilciclo-hexilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidin-5-carbo-nitrilo; o 2-(3-(dietilamino)propilamino)-4-(4-metilciclohexil)-pirimidina-5-carbonitrilo.

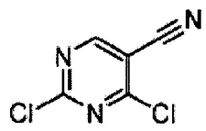
En algunas modalidades, el solvente orgánico es 1-butanol, THF, NMP, DMF, DMSO, dioxano, etanol, metanol o isopropanol. En las otras, la base es carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, DIEA o TEA. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 50°C a aproximadamente 90°C.

En algunas dichas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (Va):



(Va),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (Vb)

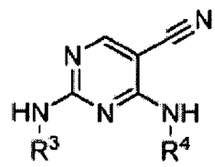


(Vb),

con R^4NH_2 en presencia de una base, en un solvente orgánico.

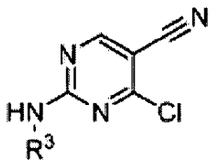
En algunas modalidades, el solvente orgánico es etanol, metanol, isopropanol o THF. En otras, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura baja, por ejemplo, de alrededor de -70°C a aproximadamente 20°C.

Se proveen métodos para preparar un compuesto de la fórmula (IB)



(IB),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (VIa)



(VIa),

con R^4NH_2 en presencia de una base, en un solvente orgánico, en donde

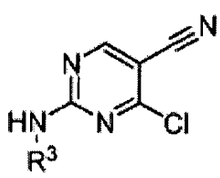
R^3 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido o alquil-(heterociclilo sustituido o no sustituido);y

R^4 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

En una modalidad, el compuesto no es 4-(isopentilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo; 2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bi(azanodiil)bi(4-metilpentanoato) de (2S,2'S)-dimetilo; 2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bi(azanodiil)bi(3-metilbutanoato) de (2S,2'S)-dietilo; 4-(cicloheptilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo; 4-(4-metil-ciclohexilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo; o 2-(3-(dietilamino)propilamino)-4-(4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo.

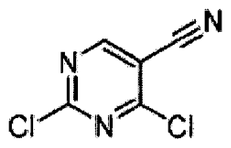
En algunas modalidades, el solvente orgánico es 1-butanol, NMP, DMF, DMSO o dioxano. En otras, la base es carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, DIEA o TEA. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 25°C a aproximadamente 110°C.

En algunas dichas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (VIa):



(VIa),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (Vb)

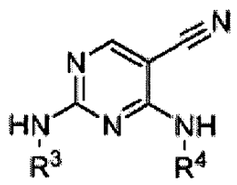


(Vb),

con R^3NH_2 en presencia de una base, en un solvente orgánico.

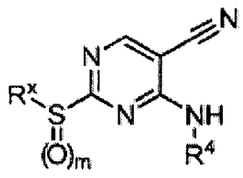
En algunas dichas modalidades, el solvente orgánico es etanol, metanol, isopropanol o THF. En otras, la base es DIEA, TEA, 18-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura baja, por ejemplo, de alrededor de -70°C a aproximadamente 20°C.

Se proveen métodos para preparar un compuesto de la fórmula (IB)



(IB),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (VIIa)



(VIIa),

con R^3NH_2 en presencia de una base, en un solvente orgánico, en donde

R^3 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquil-(heterociclilo no aromático);

R^4 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido;

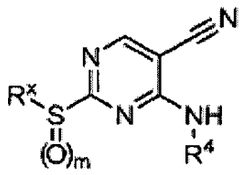
R^x es alquilo de C_{1-2} y

m es 1 ó 2.

En una modalidad, el compuesto no es 4-(isopentilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo; 2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bi(azanodiil)bi(4-metilpentanoato) de (2S,2'S)-dimetilo; 2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bi(azanodiil)bi(3-metilbutanoato) de (2S,2'S)-dietilo; 4-(cicloheptilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo; 4-(4-metil-ciclohexilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo; o 2-(3-(dietilamino)propilamino)-4-(4-metilciclohexil-amino)-pirimidina-5-carbonitrilo.

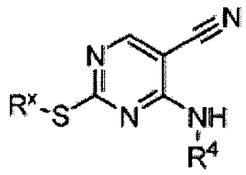
En una modalidad, el solvente es dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF o n-butanol. En otra, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo de alrededor de 25°C a aproximadamente 110°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (VIIa):



(VIIa),

los métodos que comprenden oxidar un compuesto de la fórmula (VIIb)

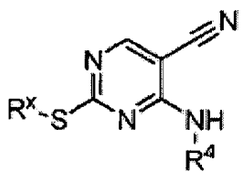


(VIIb),

en un solvente por tratamiento con un oxidante seleccionado a partir de mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno o 3-fenil-2-(fenil-sulfonil)-1,2-oxaziridina.

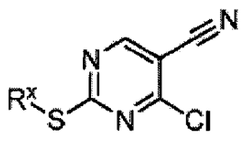
En una modalidad, el solvente es DCM, NMP, DMF o DMA. En algunas modalidades, la oxidación se realiza a temperatura baja, por ejemplo, aproximadamente 0°C.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además preparar un compuesto de la fórmula (VIIb)



(VIIb),

los métodos que comprenden contactar un compuesto de la fórmula (VIIc)



(VIIc),

con R^4NH_2 en un solvente orgánico, en presencia de una base.

En una modalidad, el solvente orgánico es n-butanol, NMP, DMF, DMSO o dioxano. En otra, la base es DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas modalidades, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 50°C a aproximadamente 90°C.

MÉTODOS DE USO

Los Compuestos de Diaminopirimidina tienen utilidad como farmacéuticos para tratar, prevenir o mejorar las condiciones en animales o humanos. Además, los Compuestos de Diaminopirimidina son activos contra proteínas quinasas, en particular JNK1 y/o JNK2. Por consiguiente, en la presente se proveen muchos usos de los Compuestos de Diaminopirimidina, incluyendo el tratamiento o prevención de aquellas enfermedades establecidas más adelante. Los métodos provistos en la presente comprenden la administración de una cantidad efectiva de uno o más Compuesto(s) de Diaminopirimidina a un sujeto en necesidad del mismo.

En un aspecto, en la presente se proveen métodos de inhibir una quinasa en una célula expresando dicha quinasa, comprendiendo contactar dicha célula con una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina. En una modalidad, la quinasa es JNK1, JNK2, o mutantes o isoformas de las mismas, o

una combinación de las mismas. Por ejemplo, el Compuesto de Diaminopirimidina es un compuesto de la Tabla 1, 2 ó 3.

En otro aspecto, en la presente se proveen métodos para tratar o prevenir trastornos fibróticos del hígado, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular, y fibrosis del hígado coincidente con ingestión de alcohol crónica o repetida (hepatitis alcohólica), con infección (por ejemplo, infección viral tal como HCV), con trasplante de hígado o con daño al hígado inducida por fármaco (por ejemplo, toxicidad de acetominofeno), comprendiendo administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina. En algunos dichos aspectos, en la presente se proveen métodos para tratar o prevenir diabetes o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos del hígado, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, acido graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, y hepatitis, comprendiendo administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina.

En otro aspecto, en la presente se proveen métodos para tratar o prevenir uno o más trastornos seleccionados a partir de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía de aloinjerto crónica, rechazo mediado por anticuerpo, o lupus, comprendiendo administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina. En algunas dichas modalidades, el lupus es lupus eritematoso (tal como lupus eritematoso discoide, o lupus eritematoso cutáneo) o lupus sistémico.

En otro aspecto, en la presente se proveen métodos para tratar o prevenir condiciones tratables o prevenibles por inhibición de JNK1 y/o JNK2, el método que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina. Ejemplos de dichas condiciones incluyen artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; asma; bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis cística; enfermedad del intestino inflamatorio; síndrome de intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerante; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; diabetes tipo II; obesidad; aterosclerosis; estenosis siguiendo angioplastia; hipertrofia ventricular izquierdo; infarto al miocardio; embolia; daños isquémicos de corazón, pulmón,

estómago, riñón, hígado, páncreas, vaso y cerebro; rechazo de trasplante de órgano agudo o crónico; conservación del órgano para trasplante; falla de órgano o pérdida de miembro (por ejemplo, incluyendo, pero sin limitación a, aquél resultante de daño por reperfusión de isquemia, trauma, daño corporal neto, accidente automovilístico daño por choque o fallo de trasplante); enfermedad de injerto contra huésped; choque de endotoxina; fallo de órgano múltiple; quemadura de exposición a fuego, químicos o radiación; eczema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; condiciones isquémicas asociadas con cirugía o daño traumático (por ejemplo, accidente automovilístico, herida de bala o aplastamiento de miembro); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferantes; tumor sólido; y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cerviz, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vías urinarias, ovario y útero.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y RUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Los Compuestos de Diaminopirimidina se pueden administrar a un sujeto oral, tópica o parentaralmente en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, tabletas, gránulos, polvo, pastillas, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, ungüentos, geles, aspersores, soluciones y emulsiones. Las formulaciones adecuadas se pueden emplear comúnmente usando aditivos orgánicos e inorgánicos convencionales, tales como un excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropil-pirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilen-glicol, sacarosa o almidón), un desintegrante (por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, acido silícico anhídrido, talco o lauril-sulfato de sodio), un agente saborizante (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo naranja), un conservador (por ejemplo, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizador (por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (por ejemplo, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato

de aluminio), un agente dispersante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (por ejemplo, agua), y una cera base (por ejemplo, mantequilla de cacao, petrolato blanco o polietilenglicol). La cantidad efectiva de los Compuestos de Diaminopirimidina en la composición farmacéutica puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0.005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria para administración oral y parenteral.\

La dosis de un Compuesto de Diaminopirimidina a administrarse a un sujeto es más bien ampliamente variable y se puede someter al juicio de un practicante de la salud. En general, los Compuestos de Diaminopirimidina se pueden administrar una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0.005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto, pero la dosificación anterior se puede variar propiamente dependiendo de la edad, peso corporal y condición médica del sujeto y el tipo de administración. En una modalidad, la dosis es aproximadamente 0.01 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0.05 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0.1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0.75 mg/kg del peso corporal de un sujeto o aproximadamente 0.25 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0.5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una modalidad, una dosis es dada por día. En cualquier caso, la cantidad del Compuesto de Diaminopirimidina administrado dependerá de dichos factores como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la ruta de administración. En una modalidad, la aplicación de una concentración tópica provee exposiciones intracelulares o concentraciones de aproximadamente 0.01 – 10 µM.

En otra modalidad, en la presente se proveen métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de alrededor de 0.375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, alrededor de 0.75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, alrededor de 3.75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, alrededor de 7.5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día o alrededor de 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día de un Compuesto de Diaminopirimidina a un sujeto en necesidad del mismo.

En otra modalidad, en la presente se proveen métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de

alrededor de 1 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de alrededor de 10 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de alrededor de 100 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de alrededor de 400 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de alrededor de 600 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, de alrededor de 400 mg/día a aproximadamente 800 md/día o de alrededor de 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día de un Compuesto de Diaminopirimidina a un sujeto en necesidad del mismo. En una modalidad particular, los métodos descritos en la presente comprenden la administración de 400 mg/día, 600 mg/día u 800 mg/día de un Compuesto de Diaminopirimidina a un sujeto en necesidad del mismo.

En otra modalidad, en la presente se proveen formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre alrededor de 1 mg y aproximadamente 200 mg, de alrededor de 35 mg y aproximadamente 1400 mg, de alrededor de 125 mg y aproximadamente 1000 mg, de alrededor de 250 mg y aproximadamente 1000 mg, o de alrededor de 500 mg y aproximadamente 1000 mg de un Compuesto de Diaminopirimidina.

En una modalidad particular, en la presente se proveen formulaciones de dosificación unitaria que comprenden de alrededor de 100 mg o 400 mg de un Compuesto de Diaminopirimidina.

En otra modalidad, en la presente se proveen formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg de un Compuesto de Diaminopirimidina.

Un Compuesto de Diaminopirimidina se puede administrar una vez, dos, tres, cuatro o más veces al día. En una modalidad particular, dosis de 600 mg o menos se administran como una vez al día y dosis de más de 600 mg se administran dos veces al día en una cantidad igual a una mitad de la dosis diaria total.

Un Compuesto de Diaminopirimidina se puede administrar oralmente por razones de conveniencia. En una modalidad, cuando se administra oralmente, un Compuesto de Diaminopirimidina se administra con un alimento y agua. En otra modalidad, el Compuesto de Diaminopirimidina se dispersa en agua o jugo (por ejemplo, jugo de manzana o jugo de naranja) y se administra oralmente como una suspensión.

El Compuesto de Diaminopirimidina también se puede administrar intradérmicamente, intramuscularmente, intraperitoneal-mente, percutáneamente, intravenosamente, subcutáneamente, intranasalmente, epiduralmente, sublingualmente, intracerebral-mente, intravaginalmente, transdérmicamente, rectalmente, mucosamente, por inhalación o tópicamente a los oídos, nariz, ojos o piel. El modo de administración se deja a discreción del médico de la salud, y puede depender en parte del sitio de la condición médica.

En una modalidad, en la presente se proveen cápsulas que contienen un Compuesto de Diaminopirimidina sin un portador, excipiente o vehículo adicional.

En otra modalidad, en la presente se proveen composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. En una modalidad, la composición es una composición farmacéutica.

Las composiciones pueden estar en la forma de tabletas, tabletas masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, pastillas, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones se pueden formular para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser una sola tableta o cápsula o volumen conveniente de un líquido. En una modalidad, las soluciones son preparadas a partir de sales solubles en agua, tale como sal de clorhidrato. En general, todas las composiciones son preparadas de acuerdo con métodos conocidos en la industria farmacéutica. Se pueden preparar cápsulas al mezclar un Compuesto de Diaminopirimidina con un portador o diluyente adecuado y rellenando la cantidad propia de la mezcla en cápsulas. Los portadores y diluyentes usuales incluyen, pero no se limitan a, sustancias en polvo inertes tal como almidón de muchas clases diferentes, celulosa en polvo, en especial celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Se pueden preparar tabletas por compresión directa, por granulación en húmedo, o por granulación en seco. Sus formulaciones usualmente incorporan diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tal como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo son también útiles. Los

aglutinantes de tableta típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. Las gomas naturales y sintéticas también son convenientes, incluyendo acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares.

Un lubricante puede ser necesario en una formulación de tableta para prevenir que la tableta y perforaciones se peguen en el colorante. El lubricante puede ser elegido a partir de dichos sólidos resbalosos como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los desintegradores de tableta son sustancias que se hinchan cuando se humedecen al romper la tableta y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más en particular, almidones de maíz y papa, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio de cationes, ácido algínico, goma guar, pulpa cítrica y carboximetilcelulosa, por ejemplo, se pueden usar así como laurilsulfato de sodio. Las tabletas se pueden revestir con azúcar como un sabor y sellador, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución de la tableta. Las composiciones también se pueden formular como tabletas masticables, por ejemplo, al usar sustancias tal como manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar un Compuesto de Diamino-pirimidina como un supositorio, se pueden usar bases típicas. La mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, que se puede modificar por adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fundición. Las bases de supositorio miscibles en agua que comprenden, en particular, polietilenglicoles de varios pesos moleculares están en amplio uso.

El efecto del Compuesto de Diaminopirimidina se puede retrasar o prolongar por formulación propia. Por ejemplo, una píldora lentamente soluble del Compuesto de Diaminopirimidina se puede preparar e incorporar en una tableta o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye hacer píldoras de varias velocidades de disolución diferentes y llenando cápsulas con una mezcla de las píldoras. Las tabletas o cápsulas se pueden revestir con una película que resiste disolución por un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de larga duración, al disolver o suspender el Compuesto de Diaminopirimidina en vehículos oleosos o emulsionados que le permiten dispersarse lentamente en el suero.

EJEMPLOS

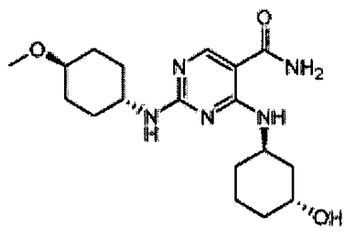
Los siguientes ejemplos son presentados por medio de ilustración, no limitación. Los compuestos son nombrados usando la herramienta generadora de nombre automático provista en Chemdraw Ultra 9.0 (Cambridgesoft), el cual genera nombres sistemáticos para estructuras químicas, con soporte para las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para estereoquímica. Un experto en la técnica puede modificar los procedimientos establecidos en los ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados.

Abreviaciones usadas:

DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	Clorhidrato de etil-(N',N'-dimetilamino)propil-carbodiimida
ESI	Ionización de electroaspersión
HATU	Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HTRF	Fluorescencia resuelta de tiempo homogéneo
LCMS	Espectrometría de masa de cromatografía líquida
mCPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
MS	Espectrometría de masa
NMP	N-metilpirrolidona
NMR	Resonancia magnética nuclear
SFC	Cromatografía de fluido supercrítico
TBTU	Tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa delgada

SÍNTESIS DE COMPUESTO

Ejemplo 1: 4-((1R,3R)-3-Hydroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



4-Cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. 2,4-Dicloro-pirimidina-5-carbonitrilo (1.2 g, 6.93 mmol) en etanol anhídrido (10 mL) y (1r,4r)-4-metoxiciclohexanamina (893 mg, 6.93 mmol) en etanol anhídrido (10 mL) se mezclaron a -60°C, después se agregó DIEA (1.34 g, 1.04 mmol) en forma de gotas. La mezcla fue agitada a -60°C durante 1.5 horas, después a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron varias fracciones y el residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 9.1%-25% de acetato de etilo en éter de petróleo y 3.2%-4.7% metanol en DCM) para dar los 2 isómeros (identificados como se describe más adelante), a saber 4-cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (560 mg, 2.10 mmol, rendimiento 30%) como un sólido blanco y 2-cloro-4-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (227 mg, 0.85 mmol, rendimiento 12%) como un sólido blanco. MS(ESI): *m/z* 266.9 $[M+1]^+$.

La identificación de los dos isómeros se logró por la caracterización del intermediario deshalogenado. La deshalogenación para las dos fracciones se logró de la siguiente manera. 4-Cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (50 mg, 0.18 mmol) y níquel de Raney en un co-solvente de THF (10 mL) y amoniaco acuoso (1 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y purificó por HPLC preparatoria de fase invertida (solución de 10% a 40% acetonitrilo + 0.005% amoniaco) para dar 5-(aminometil)-N-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)pirimidin-2-amina (25 mg, 0.10 mmol, rendimiento 58%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz): δ ppm 8.23 (s, 2H), 4.96 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 236.9 $[M+1]^+$.

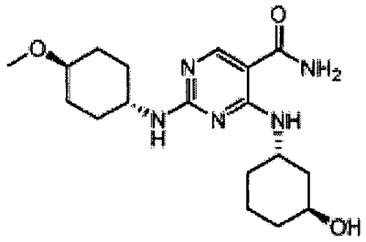
De manera similar, 2-cloro-4-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (50 mg, 0.18 mmol) y níquel de Raney en un co-solvente de THF (10 mL) y amoniaco acuoso (1 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y purificó por HPLC preparatoria de fase invertida (solución de 10% a 40% acetonitrilo + 0.005% amoniaco) para dar 5-(aminometil)-N-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexil)pirimidin-4-amina (30 mg, 0.12 mmol, rendimiento 66%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz): δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 4H), 1.48-1.22 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 236.9 $[M+1]^+$.

B. 4-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. Una mezcla de 4-cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (236 mg, 0.88 mmol), (1R,3R)-3-aminociclohexanol (151 mg, 1.32 mmol; preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)) y carbonato de cesio (573 mg, 1.76 mmol) en n-butano anhídrido (20 mL) se agitó a 120°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se dividió entre agua y DCM. Las capas orgánicas se combinaron, concentraron y purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 16%-50% acetato de etilo en éter de petróleo y 3.2%-4.7% metanol en DCM) para dar 4-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (140 mg, 0.40 mmol, rendimiento 46%) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 346.0 $[M+H]^+$.

C. 4-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. 4-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (140 mg, 0.40 mmol) se disolvió en DMSO (10 mL) y diez gotas de solución de hidróxido de sodio acuoso saturado y diez gotas de solución de peróxido de hidrógeno acuoso (30%) se agregaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se dividió ente agua y DCM-isopropanol (5:1). Las capas orgánicas se combinaron, concentraron y purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 50%-75% de acetato de etilo en éter de petróleo y 4.76%-9.1% metanol en DCM) para dar 4-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)-pirimidina-5-carboxamida (103 mg, 0.28 mmol, rendimiento 70%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.00 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.54 (brs,

1H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 1.98-1.54 (m, 8H), 1.41-1.14 (m, 7H); MS (ESI): *m/z* 363.9 $[M+1]^+$.

Ejemplo 2: 4-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida

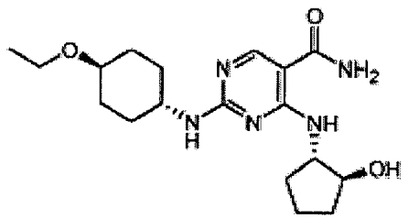


A. 4-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. Una mezcla de 4-cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (236 mg, 0.88 mmol, síntesis descrita en la presente), (1S,3S)-3-aminociclo-hexanol (209 mg, 1.33 mmol; preparado como se describe en *Tetrahedron: Assymetry* 15: 2051-2056 (2004)) y carbonato de cesio (573 mg, 1.76 mmol) en n-butanol anhídrido (20 mL) se agitó a 120°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se dividió entre agua y DCM. Las capas orgánicas se combinaron, concentraron y purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 16%-50% acetato de etilo en éter de petróleo y 3.2%-4.7% metanol en DCM) para dar 4-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (140 mg, 0.40 mmol, rendimiento 46%) como un sólido blanco. MS(ESI): *m/z* 346.1 $[M+1]^+$.

B. 4-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. 4-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (140 mg, 0.40 mmol) se disolvió en DMSO (10 mL) y diez gotas de solución de hidróxido de sodio acuoso saturado y diez gotas de solución de peróxido de hidrógeno acuoso (30%) se agregaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se dividió entre agua y DCM-isopropanol (5:1). Las capas orgánicas se combinaron, concentraron y purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 50%-75% acetato de etilo en éter de petróleo y 4.76%-9.1% metanol en DCM) para dar 4-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-

carboxamida (102 mg, 0.28 mmol, rendimiento 70%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.01 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.02 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.01-1.55 (m, 8H), 1.41-1.15 (m, 7H); MS(ESI): *m/z* 363.9 $[M+1]^+$.

Ejemplo 3: 2-((1r,4S)-4-Etoxiciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. (1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilcarbamato de ter-butilo. A una suspensión de clorhidrato de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (25 g, 217 mmol) en dioxano (200 mL) se agregó a una solución de hidróxido de sodio (8.7 g, 217 mmol) en agua (150 mL) a temperatura ambiente, seguido por adición de di-ter-butil-dicarbonato (47 g, 270 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Cuando el material de partida fue consumido, los volátiles fueron eliminados y el residuo fue diluido con agua. El sólido fue recolectado por filtración y se secó para dar (1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilcarbamato de ter-butilo como un sólido blanco (33 g, 0.15 mol, rendimiento 92%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 300 MHz): δ ppm 6.65 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.14 (m, 4H).

B. (1r,4r)-4-Etoxiciclohexilcarbamato de ter-butilo. A una solución de (1r,4r)-4-hidroxiciclohexilcarbamato de ter-butilo (20 g, 93 mmol) en THF anhídrido (100 mL) se agregó hidrato de sodio (4 g, 100 mmol, 60% en aceite mineral) en porciones bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Una solución de yodoetano (16 g, 102 mmol) en THF anhídrido (50 mL) se agregó en forma de gotas a la mezcla de 0°C y la mezcla resultante se vertió en agua helada (100 mL). La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (100 mL x 3), y la fase orgánica fue lavada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con 5% a 30% acetato de etilo

en éter de petróleo) para dar (1r,4r)-4-etoxiciclohexilcarbamato de ter-butilo (3.7 g, 15 mmol, rendimiento 16%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 6.70 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.42 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.21 (m, 4H), 1.07 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

C. Clorhidrato de (1r,4r)-4-etoxiciclohexanamina. Una solución de (1r,4r)-4-etoxiciclohexilcarbamato (3.7 g, 15 mmol) en solución de clorhidrato metanólico (2 M, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida para dar clorhidrato de (1r,4r)-4-etoxi-ciclohexanamina (2.7 g, rendimiento 100%).

D. Clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclopentanol. A una solución de (1S,2S)-2-(benciloxi)ciclopentanamina (4.5 g, 22 mmol) y ácido clorhídrico (0.5 mL) en metanol (100 mL) se agregó 10% en peso de paladio sobre carbón activado (500 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (40 psi) durante 24 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclo-pentanol como un sólido blanco (2.14 g, 15 mmol, rendimiento 93%).

E. 4-((1S,2S)-2-Hydroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxilato de etilo. Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (1.4 g, 6.0 mmol), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclopentanol (0.7 g, 6.9 mmol) y DIEA (1.0 g) en etanol (20 mL) se calentó a 60°C durante 15 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyendo con 0~10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)pirmidina-5-carboxilato de etilo (1.3 g, 4.37 mmol, rendimiento 73%) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 298.5 $[M+1]^+$.

F. Ácido 4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxílico. A una solución de 4-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirmidina-5-carboxilato de etilo (1.3 g, 4.37 mmol) en etanol (15 mL) se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso (15 mL, 2 N), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Cuando el material de partida fue consumido, la mezcla de reacción se neutralizó con solución de ácido cítrico acuoso saturado. Los sólidos fueron recolectados por filtración y se secaron para dar ácido 4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (1.0 g, 3.7 mmol, rendimiento 85%) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 270.6 $[M+1]^+$.

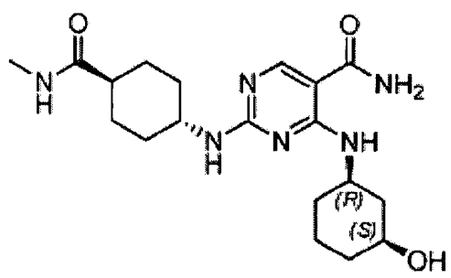
G. 4-((1S,2S)-2-Hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxamida. La mezcla de ácido 4-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentilamino)-2-(metiltio)-pirmidina-5-carboxílico (1.0 g, 3.7 mmol), cloruro de amonio (0.989 g, 18.5 mmol), HATU (2.25 g, 5.92 mmol), DIEA (2.39 g, 18.5 mmol) y 1-HOBt (0.80 g, 5.92 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL), y la mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado fue evaporado al vacío. El residuo fue purificado sobre columna de gel de sílice (eluyendo con 30~50% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (800 mg, 2.98 mmol, rendimiento 81%) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 269.4 $[M+1]^+$.

H. 4-((1S,2S)-2-Hidroxiciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida. A una mezcla de 4-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (800 mg, 2.98 mmol) en acetona (10 mL) se agregó una solución de peroximono-sulfato de sodio (4.66 g, 7.45 mmol) en agua (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Cuando el material de partida fue consumido, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (15 mL). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar 4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (700 mg, 2.3 mmol, rendimiento 78%) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 301.2 $[M+1]^+$.

I. 2-((1r,4S)-4-Etoxiciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentilamino)pirimidina-5-carboxamida. Una solución de 4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (700 mg, 2.3 mmol), clorhidrato de (1r,4r)-4-etoxiciclo-hexanamina (668 mg, 4.66 mmol) y DIEA (600 mg, 4.66 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 80°C durante 15 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL). La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria de fase invertida (40-75% acetonitrilo + 0.05% hidróxido de amonio en agua, 7.5 minutos) para dar 2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil-amino)pirmidina-

5-carboxamida (320 mg, 0.88 mmol, rendimiento 38%, punto de fundición 126.0~126.6°C) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.02-8.93 (m, 1H), 8.32 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.04 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.99-3.89 (m, 3H), 3.42 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 5H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.28-1.18 (m, 5H), 1.06 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS (ESI): *m/z* 364.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 4: 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(metilcarbamoil)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxilato de etilo. 4-Cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (4.38 g, 18.82 mmol) y (1S,3R)-3-aminociclo-hexanol (2.276 g, 19.76 mmol; preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)) se disolvieron en etanol (75 mL) antes de agregar DIEA (4.93 ml, 28.2 mmol) y calentando a 60°C. Después de 2 horas, LCMS mostró que la masa de producto deseada fue el pico dominante formado. La reacción fue eliminada de calor y se concentró. El material crudo se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (20-100% acetato de etilo en hexano) para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxilato de etilo (5 g, 16.06 mmol, 85% rendimiento) como una espuma blanca; MS (ESI): *m/z* 312.1 $[M+1]^+$.

B. Ácido 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxílico. 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxilato de etilo (5 g, 16.06 mmol) se disolvió en etanol (50 mL) antes de agregar solución de hidróxido de sodio (2 M en agua, 20 mL, 40.0 mmol) y agitando a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, LCMS muestra en su mayoría masa de producto deseada. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de solución de ácido cítrico acuoso saturado. El precipitado resultante se filtró y secó para dar ácido 4-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (4.5 g, 15.88 mmol, 99% rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 13.21 (br. s., 1H), 8.44 – 8.54

(m, 2H), 4.74 (d, J=3.90 Hz, 1H), 3.97 – 4.12 (m, 1H), 3.56 (d, J=3.12 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05 – 21.6 (m, 1H), 1.84 (d, J=10.15 Hz, 1H), 1.65 – 1.80 (m, 2H), 1.11 – 1.36 (m, 4H);; MS (ESI): *m/z* 284.1 $[M+1]^+$.

C. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxamida. Ácido 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (4.5 g, 15.88 mmol) y HATU (9.06 g, 23.82 mmol) se disolvieron en DMF (75 mL) y se dejó agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente antes de agregar cloruro de amonio (4.25 g, 79 mmol) y DIEA (13.87 mL, 79 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Después LCMS mostró la masa de producto deseada como el pico dominante, la reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio, filtrando, y condensando. Después de secar, se obtuvo 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxamida (4.19 g, 14.84 mmol, 93% rendimiento) como un sólido blanco; MS (ESI): *m/z* 283.2 $[M+1]^+$.

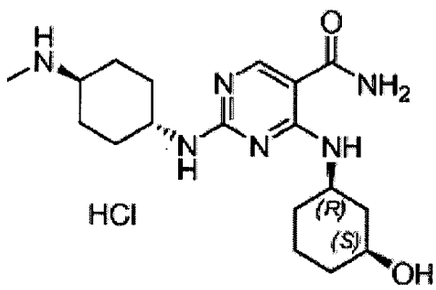
D. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)-2-pirimidina-5-carboxamida. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxamida (302 mg, 1.070 mmol) se suspendió en DCM (10 mL) y acetona (10 mL). Entonces se agregó mCPBA (479 mg, 2.139 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, LCMS mostró la masa de producto deseada como el pico dominante. La reacción fue extinguida por adición de 10 mL de 10% solución de tiosulfato de sodio acuoso. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica entonces se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera. Las capas acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo tres veces antes de combinar las capas orgánicas, secar sobre sulfato de sodio, filtrar y condensar. Después de secar, se obtuvo 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metil-sulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (259 mg, 0.824 mmol, 77% rendimiento) como un sólido blanco; MS (ESI): *m/z* 315.2 $[M+1]^+$.

E. (1R,4R)-4-Amino-N-metilciclohexanocarboxamida. (1R,4R)-4-(Metilcarbamoil)ciclohexilcarbamato (0.411 g, 1.603 mmol) se disolvió en DCM (5 mL), se trató con TFA (5.56 mL, 72.1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eso, el solvente fue reducido al vacío, el residuo se disolvió en acetonitrilo y se cargó en una columna de extracción de fase sólida Phenomenex Strada-X-C y se extinguió con 300 mL de acetonitrilo. El compuesto deseado fue liberado de la columna usando 2 M de amoniaco en metanol. La

solución que contiene el compuesto deseado se redujo al vacío para dar (1R,4R)-4-amino-N-metilciclohexanocarboxamida (0.230 g, 1.475 mmol, 92% rendimiento); MS (ESI): *m/z* 157.0 $[M+1]^+$.

F. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(metil-carbamoil)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (0.231 g, 0.736 mmol), (1R,4R)-4-amino-N-metilciclohexano-carboxamida (0.230 g, 1.472 mmol), DIEA (0.514 mL, 2.94 mmol) y DMSO (4 mL) se combinaron y calentaron a 100°C durante 2 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó (0-15% metanol saturado de amoniaco en DCM) para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(metilcarbamoil)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (0.106 g, 0.271 mmol, 36.9% rendimiento) como un polvo blanco; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.10 (br. s., 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 6.92 – 7.29 (m, 3H), 4.67 (br. s., 1H), 3.87 (br. s., 1H), 3.41 – 3.71 (m, 2H), 2.55 (d, J = 4.30 Hz, 3H), 1.66 – 2.16 (m, 9H), 1.00 – 1.47 (m, 8H); MS (ESI): *m/z* 391.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 5: Clorhidrato de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(metilamino)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida

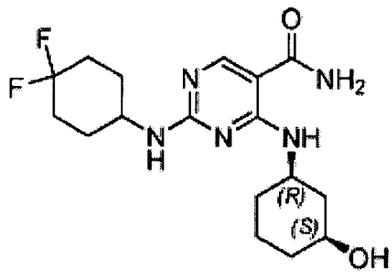


A. (1R,4R)-4-(5-Carbamoil-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)pirmidin-2-ilamino)ciclohexil(metil)carbamato de ter-butilo. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (0.397 g, 1.264

mmol; síntesis descrita en la presente), (1R,4R)-4-aminociclohexil(metil)carbamato de ter-butilo (0.577 g, 2.53 mmol), DIEA (0.883 mL, 5.05 mmol) y DMSO (4 mL) se combinaron y calentaron a 100°C durante 2 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de etanol, se cargó sobre una columna de gel de sílice y se purificó (0-15% metanol saturado de amoniaco en DCM) para dar (1R,4r)-4-(5-carbamoil-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino)ciclohexil(metil)carbamato de ter-butilo (0.210 g, 0.455 mmol, 36% rendimiento) como un polvo blanco; MS (ESI): *m/z* 463.3 $[M+1]^+$.

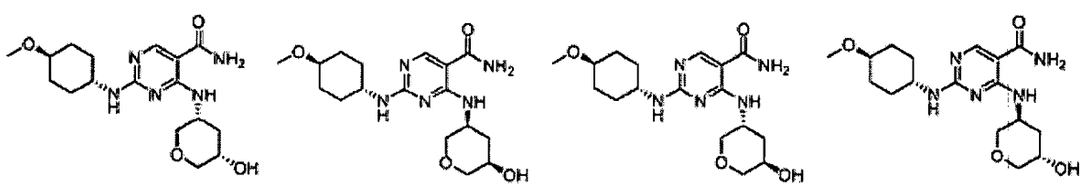
B. Clorhidrato de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(metilamino)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. (1R,4r)-4-(5-Carbamoil-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil(metil)carbamato de ter-butilo (0.150 g, 0.324 mmol) se disolvió en DCM (2 mL) y TFA (2 mL, 26.9 mmol) se agregó en forma de gotas. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó vía HPLC preparativa (5-40% acetonitrilo/agua, 20 mL/min.) para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida, se agregó el residuo disuelto en metanol y cloruro de hidrógeno (4N en dioxano; 3 mL). La solución resultante se concentró bajo presión reducida y este procedimiento se repitió dos veces para dar clorhidrato de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(metilamino)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (0.063 g, 0.158 mmol, 48.7% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 363.5 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.94 (br. s., 1H), 8.83 – 9.01 (m, 1H), 8.38 – 8.49 (m, 2H), 8.15 (br. s., 1H), 7.64 (br. s., 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.69 (d, J = 13.67 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 11.32 Hz, 3H), 2.97 (br. s., 1H), 2.52 (br. s., 2H), 1.69 – 2.17 (m, 7H), 1.09 – 1.53 (m, 8H).

Ejemplo 6: 2-(4,4-Difluorociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (478 mg, 1.521 mmol; síntesis descrita en la presente), clorhidrato de 4,4-difluorociclohexanamina (522 mg, 3.04 mmol), DIEA (1.062 mL, 6.08 mmol), y DMSO (8 mL) se combinaron en un frasco con el fondo redondo y se calentaron a 100°C durante 1 hora. La reacción fue eliminada del calor y se condensó al vacío. El material crudo se purificó en una columna 100G SNAP Biotage (2-12% metanol saturado de amoniaco en DCM). Las fracciones pico se combinaron y evaporaron. Después de secar al alto vacío, se obtuvo 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida (325 mg, 0.880 mmol, 58%) como un polvo ligeramente amarillo; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.93 (d, J=7.42 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 2.94 – 3.05 (m, 1H), 1.64 – 2.21 (m, 14H), 1.36 – 1.62 (m, 4H), 0.92 – 1.33 (m, 3H); MS (ESI): *m/z* 370.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 7: 4-((3S,5R)-5-Hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((3R,5S)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((3S,5S)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((3R,5R)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida.



A. 6-Hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona. Furan-2-ilmetanol (17.67 mL, 204 mmol) se disolvió en DCM (500 mL) y se enfrió a 0°C antes de agregar ácido 3-cloroperoxibenzoico (68.5 g, 306 mmol) en forma de porción. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 6 horas, durante el cual tiempo el ácido m-cloro-benzoico sólido se precipitó a partir de solución. La solución se enfrió a -78°C durante 15 minutos y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró para dar un sólido amarillo. El material crudo se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (20-100% acetato de etilo en hexano). Las fracciones pico se combinaron y evaporaron para dar 6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona (15.8 g, 138 mmol, 67.9% rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 6.94 – 7.01 (m, 1H), 6.18 (d, J=10.93 Hz, 1H), 5.61 – 5.68 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.61 (br. s., 1H).

B. 6-(ter-Butildimetilsililoxi)-2H-piran-3(6H)-ona. 6-Hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona (9 g, 79 mmol) se disolvió en DCM (250 mL), se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, y se enfrió a -78°C. Después se agregó 2,6-lutidina (13.78 mL, 118 mmol) en una porción, seguido por adición lenta de t-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato (21.74 mL, 95 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a 0°C en 4 horas. La reacción se extinguió por adición de ~20 mL de agua. La solución se hizo amarillo pálido al extinguirse. Después de transferir a un embudo separador, la fase orgánica fue lavada sucesivamente con 10% de ácido cítrico y salmuera. La capa orgánica entonces se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y condensó para dar un aceite amarillo. El material crudo se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (0-20% acetato de etilo en hexano) para dar 6-(ter-butildi-metilsililoxi)-2H-piran-3(6H)-ona (9.90 g, 42.4 mmol, 55.0% rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 6.87 (dd, J=10.54, 3.12 Hz, 1H), 6.08 (d, J=10.15 Hz, 1H), 5.53 (d, J=3.12 Hz, 1H), 4.51 (d, J=16.79 Hz, 1H), 4.08 (d, J=16.79 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

C. 6-(ter-Butildimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ol. A una solución fría (-20°C) de 6-(ter-butildimetilsililoxi)-2H-piran-3(6H)-ona (9.9 g, 43.4 mmol) y heptahidrato de cloruro de cerio(III) (16.15 g, 43.4 mmol) en metanol (173 mL) se agregó en forma de porción borohidrato de sodio (1.640 g, 43.4 mmol). Se observó burbujeo intenso en la adición. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos a -20°C, la reacción se extinguió con acetona (~20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mayoría de los solventes volátiles entonces se

evaporaron. Se agregó salmuera y la suspensión fue transferida a un embudo separador. La mezcla fue extraída con DCM (emulsión gruesa formada) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y condensaron para dar 6-(ter-butildimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ol crudo (5.6 g, 24.31 mmol, 56.1% rendimiento) como un aceite color carne; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 5.95 (dd, J=10.15, 2.34 Hz, 1H), 5.75 (d, J=10.15 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.15 (d, J=9.37 Hz, 1H), 3.72 – 3.82 (m, 2H), 1.74 (d, J=8.98 Hz, 1H), 0.86 – 0.95 (m, 9H), 0.13 (s, 6H).

D. Acetato de 6-(ter-butildimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo. A una solución de 6-(ter-butildimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ol (13.3 g, 57.7 mmol) y TEA (16.09 mL, 115 mmol) en DCM (200 mL) se agregó anhídrido acético (27.2 mL, 289 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó metanol (~3 mL) y la mezcla fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de agregar agua y transferir a un embudo separador. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y condensó. El material crudo se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (0-50% acetato de etilo en hexano) para dar acetato de 6-(ter-butildimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (13.6 g, 49.9 mmol, 86% rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 5.84 – 5.88 (m, 2H), 5.26 – 5.28 (m, 1H), 5.20 – 5.25 (m, 1H), 3.84 (dd, J=6.25, 1.95 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (d, J=1.17 Hz, 6H).

E. Acetato de 3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo. Acetato de 6-(ter-butildimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (13.6 g, 49.9 mmol) se disolvió en DCM (250 mL), se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, y se enfrió a -30°C (hielo seco/acetona, hasta alcanzar la temperatura). Entonces se agregó trietilsilano (15.95 mL, 100 mmol) lentamente vía jeringa, seguido por adición en forma de gotas de eterato de trifluoruro de boro (7.59 mL, 59.9 mmol). La reacción se mantuvo bajo nitrógeno y lentamente se dejó calentar. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se extinguió por adiciones de bicarbonato de sodio saturado. Después de transferir a un embudo separador, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y condensó. El material crudo se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (0-80% acetato de etilo en hexano). La evaporación de fracciones limpias dio acetato de 3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (5.5 g, 38.7 mmol, 77% rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR ($CDCl_3$

400 MHz): δ ppm 5.09 (dtt, J=5.73, 2.21, 2.21, 1.17, 1.17 Hz, 1H), 4.19 – 4.28 (m, 1H), 4.04 – 4.15 (m, 1H), 3.89 – 3.98 (m, 1H), 3.76 – 3.84 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).

F. 3,6-Dihidro-2H-piran-3-ol. A una solución de acetato de 3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (5.5 g, 38.7 mmol) en metanol (130 mL) se agregó 10 gotas de 25% metóxido de sodio en metanol. La solución se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, TLC (10% acetato de etilo en hexano; mancha de permanganato) muestra ~1:1 relación de material de partida a producto. Se agregó 10 gotas adicionales de 25% metóxido de sodio en metanol. Después de 30 minutos más, TLC mostró conversión completa a producto. Se agregó Amberlist 15 y continuó la agitación durante 15 minutos antes de filtrar. La evaporación del solvente dio 3,6-dihidro-2H-piran-3-ol (3.8 g, 38.0 mmol, 98% rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 5.90 – 6.02 (m, 2H), 4.19 (dt, J=2.83, 1.51 Hz, 1H), 4.15 (dt, J=2.83, 1.51 Hz, 1H), 4.09 (q, J=1.95 Hz, 1H), 4.05 (q, J=1.95 Hz, 1H), 3.96 – 4.00 (m, 1H), 1.92 (br. s., 1H).

G. 2H-Piran-3(6H)-ona. Se disolvió 3,6-dihidro-2H-piran-3-ol (2.44 g, 24.37 mmol) en DCM (100 mL) y se enfrió a 0°C antes de agregar lentamente periodinano Dess-Martin (10.34 g, 24.37 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente en 5 horas. La reacción entonces se filtró a través de celita. Después de concentrar el filtrado, el material crudo se purificó en una columna 100G SNAP Biotage (0-80% acetato de etilo en hexano) para dar 2H-piran-3(6H)-ona (2.33 g, 23.75 mmol, 97% rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 7.07 – 7.17 (m, 1H), 6.15 – 6.25 (m, 1H), 4.39 (t, J=2.54 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H).

H. 5-Oxotetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de bencilo. 2H-Piran-3(6H)-ona (2.33 g, 23.75 mmol), carbamato de bencilo (4.31 g, 28.5 mmol) y DCM (2.375 mL) se agregaron a un frasco pequeño y se agitó vigorosamente. Al jarabe espeso se agregó pentahidrato de nitrato de bismuto(III) (1.728 g, 3.56 mmol). El frasco fue tapado y la reacción fue agitada vigorosamente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se condensó y purificó sobre una columna 100G SNAP Biotage (10-100% acetato de etilo en hexano) para dar 5-oxotetra-hidro-2H-piran-3-ilcarbamato de bencilo (4.35 g, 17.45 mmol, 73.5% rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 7.28 – 7.41 (m, 5H), 5.20 – 5.28 (m, 1H), 5.05 – 5.15 (m, 2H), 4.24 – 4.35 (m, 1H), 4.01 – 4.06 (m, 1H), 3.89 – 3.95 (m, 1H), 3.80 – 3.87 (m, 1H), 2.73 (d, J=5.47 Hz, 1H), 2.64 – 2.71 (m, 1H).

I. 5-Hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de bencilo. 5-Oxotetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de bencilo (4.35 g, 17.45 mmol) y heptahidrato de cloruro de cerio(III) (6.50 g, 17.45 mmol) se disolvieron en metanol (100 mL) antes de enfriar a 0°C. Entonces se agregó borohidrato de sodio (0.660 g, 17.45 mmol) lentamente. Se observó burbujeo intenso. La reacción se dejó agitar a 0°C durante 30 minutos antes de extinguir por adición de acetona (~3 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La reacción entonces fue evaporada a sequedad. El material se dividió entre DCM y agua y la capa acuosa se lavó con DCM (5 veces). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y condensaron para dar 5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il-carbamato de bencilo impuro (2.5 g, 9.95 mmol, 57.0% rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 7.28 – 7.39 (m, 5H), 5.90 – 6.06 (m, 1H), 5.10 (d, J=4.29 Hz, 2H), 3.59 – 3.97 (m, 6H), 1.77 – 2.06 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 252.1 $[M+H]^+$.

J. 5-Aminotetrahidro-2H-piran-3-ol. 5-Hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de bencilo (2.5 g, 9.95 mmol) se disolvió en DCM (20 mL) y metanol (20.00 mL) antes de cargar catalizador (10% paladio sobre carbón) y tapando con una unión t. El frasco fue evacuado y descargado con hidrógeno (3 veces), manteniendo una atmósfera de hidrógeno con un globo. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Una vez convertido todo el material en producto (como se determina por LCMS), la reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, lavando minuciosamente con DCM y metanol. El filtrado se condensó para dar 5-aminotetra-hidro-2H-piran-5-ol crudo (1.13 g, 9.65 mmol, 97% rendimiento) como goma bronceada. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 4.28 – 4.66 (m, 2H), 3.66 (ddd, J=10.93, 3.90, 1.56 Hz, 2H), 3.44 – 3.55 (m, 1H), 2.89 – 3.01 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.01 – 2.13 (m, 1H), 1.22 (d, J=12.10 Hz, 1H).

K. 2-((1r,4r)-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)-pirmidina-5-carboxilato de etilo. (1r,4r)-4-Metoxiciclohexanamina (4.39 g, 34.0 mmol), 2-cloro-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (3.95 g, 16.98 mmol), DIEA (5.93 mL, 34.0 mmol) y 1,4-dioxano (100 mL) se combinaron y calentaron a 80°C durante la noche. La reacción fue eliminada de calor y se condensó. El material crudo fue purificado en un Biotage (20-80% acetato de etilo en hexanos) para dar 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (3.1 g, 9.53 mmol, 56% rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.60 (s, 0.35H), 8.54 (s, 0.65H), 8.05 (d, J=7.4 Hz, 0.64H),

7.87 (d, J=8.2 Hz, 0.36H), 4.22 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.69 – 3.90 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.00 – 3.20 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.79 – 2.12 (m, 4H), 1.09 – 1.44 ppm (m, 7H); MS (ESI): *m/z* 326.3 $[M+1]^+$.

L. Ácido 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)-pirimidina-5-carboxílico. 2-((1r,4r)-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (3.1 g, 9.53 mmol) se disolvió en etanol (60 mL) antes de agregar solución de hidróxido de sodio acuoso (2 M, 23.81 mL, 47.62 mmol) y agitando a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, LCMS mostró masa de producto más deseada. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de solución de ácido cítrico acuoso saturado. El precipitado resultante se filtró y secó para dar ácido 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)-pirimidina-5-carboxílico (2.76 g, 9.28 mmol, 97% rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 12.59 (s, 1H), 8.57 (s. 0.38H), 8.50 (s, 0.62H), 7.94 (d, *J*=7.4 Hz, 0.62H), 7.77 (d, *J*=7.8 Hz, 0.38H), 3.70 – 3.90 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.02 – 3.18 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.83 – 2.09 (m, 4H), 1.11 – 1.46 ppm (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 298.2 $[M+1]^+$.

M. 2-((1r,4r)-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. Ácido 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (2.66 g, 8.94 mmol) y HATU (5.10 g, 13.42 mmol) se disolvieron en DMF (35 mL) y se dejaron agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente antes de agregar cloruro de amonio (2.392 g, 44.7 mmol) y DIEA (7.81 mL, 44.7 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. LCMS muestra la masa de producto deseado como dominante y la reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio, filtrando y condensando. Después de secar, 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (2.54 g, 8.57 mmol, 96% rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=7.0 Hz, 0.76H), 7.45 (d, *J*=7.0 Hz, 0.24H), 7.08 (br. s., 1H), 3.66 – 3.85 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.11 (br. s., 1H), 2.32 (s, 3H), 1.81 – 2.11 (m, 4H), 1.10 – 1.44 ppm; MS (ESI): *m/z* 283.2 $[M+1]^+$.

N. 2-((1r,4r)-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carboxamida. 2-((1r,4r)-4-Metociciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (3 g, 10.12 mmol) se disolvió en NMP (30 mL). A 0°C, mCPBA (2.268 g, 10.12 mmol) entonces fue agregado en forma de porción y la reacción se agitó al mismo tiempo elevando la temperatura de reacción a temperatura ambiente

lentamente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL), se agitó durante 10 minutos y el sólido resultante fue eliminado por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar 2-((1r,r4)-4-metociciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida como una solución clara, ligeramente amarilla en NMP (~25 mL). Este producto crudo se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 313.3 $[M+1]^+$.

O. 4-((3S,5R)-5-Hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((3R,5S)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((3S,5S)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il-amino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((3R,5R)-5-hidroxitetra-hidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida. A 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carboxamida (3.1 g, 9.92 mmol) en NMP (25 mL) se agregó 5-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol crudo (1.15 g, 9.82 mmol) como una solución en NMP (20 mL). A la suspensión se agregó DIEA (8.57 mL, 49.1 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mayor parte del NMP fue eliminada por evaporación a -70°C, el residuo se diluyó con DCM y se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (0-15% metanol en DCM sobre 2000 mL). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 2.8 g (78%) de material que era ~85% puro. El material se disolvió en DCM y repurificó en una columna 340G SNAP Biotage (2-15% metanol saturado de amoniaco en diclorometano). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar una mezcla de cuatro productos (dos diaestereómeros y sus enantiómeros correspondientes; 1.95 g), >99% puro. El material crudo se separó por SFC quiral usando una columna AD-H para dar 4 compuestos marcados PICO 1 a PICO 4, con PICO 1 siendo el primero compuesto de elución y PICO 4 siendo el último compuesto de elución.

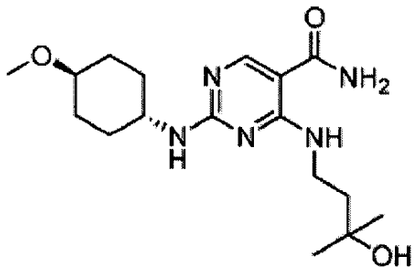
PICO 1: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.41 (s, 1H), 4.38 (br. s., 1H), 3.53 – 3.79 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.87 – 2.98 (m, 3H), 1.89 – 2.07 (m, 4H), 1.65 – 1.78 (m, 1H), 1.19 – 1.43 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 366.3 $[M+1]^+$.

PICO 2: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.86 – 9.01 (m, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 6.91 – 7.18 (m, 1H), 4.91 – 4.99 (m, 1H), 3.49 – 4.13 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.85 – 3.15 (m, 3H), 1.79 – 2.28 (m, 5H), 1.08 – 1.41 (m, 5H), 1.04 (d, J=6.25 Hz, 1H); MS (ESI): *m/z* 366.3 $[M+1]^+$.

PICO 3: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.86 – 9.02 (m, 1H), 8.32 – 8.40 (m, 1H), 6.88 – 7.20 (m, 1H), 4.91 – 5.00 (m, 1H), 3.49 – 4.15 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 2.79 – 3.14 (m, 3H), 1.82 (s, 5H), 1.12 (t, J=7.22 Hz, 6H); MS (ESI): *m/z* 366.3 $[M+1]^+$.

PICO 4: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.99 – 9.24 (m, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 6.79 – 7.20 (m, 2H), 4.72 – 4.94 (m, 1H), 4.17 – 4.46 (m, 1H), 3.43 – 3.77 (m, 4H), 3.23 (s, 4H), 3.03 – 3.13 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.98 (br. s., 6H), 1.03 – 1.35 (m, 5H); MS (ESI): *m/z* 366.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 8: 4-(3-Hidroxi-3-metilbutilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida

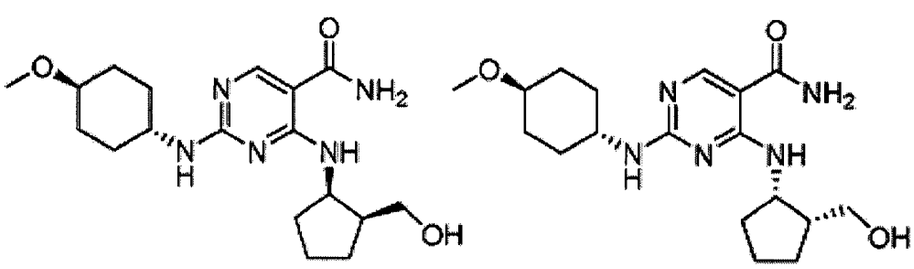


A. 2-((1r,4r)-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carboxamida. A una solución incolora agitada de 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamina)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (0.200 g, 0.675 mmol; síntesis descrita en la presente) en NMP (2 mL) se agregó mCPBA (0.151 g, 0.675 mmol) a 0°C en forma de porción. La mezcla de reacción entonces se secó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta completar la reacción como se indica por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se filtró. El filtrado se concentró para dar 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (0.211 g, 100% rendimiento) como un sólido blanco pegajoso que se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 313.1 $[M+1]^+$.

B. 4-(3-Hidroxi-3-metilbutilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (0.211 g, 0.675 mmol) y DIEA (0.236 mL, 1.351 mmol) en NMP (2 mL) se agregó 4-amino-2-metilbutan-2-ol (0.105 g, 1.013 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó durante 2 horas a 70°C. Al completar la reacción como se indica por LCMS y TLC la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (0% - 15% metanol saturado de amoniaco en DCM). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 4-(3-hidroxi-3-metilbutilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida (0.143 g, 60.2% rendimiento, 95.8% puro) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.81 – 9.03 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.75 – 7.06 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.63 – 3.77 (m, 1H), 3.39 – 3.52 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.02 – 3.11 (m, 1H), 1.81 – 2.06 (m, 4H), 1.57 – 1.67 (m, 2H), 1.21 – 1.34 (m, 2H), 1.16 (br. s., 1H), 1.13 (s, 8H). MS (ESI): *m/z* 352.4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 9: 4-((1R,2S)-2-(Hidroximetil)ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((1S,2R)-2-(Hidroximetil)ciclopentilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-(Cis-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxilato de etilo. A una solución agitada de 4-clor-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (5.00 g, 21.49 mmol) y cis-(2-aminociclopentil)-metanol (2.60 g, 22.56 mmol) en etanol (85 mL) se agregó DIEA (5.61 mL, 32.2 mmol) y se calentó a 60°C durante 2.5 horas. Al completar la reacción, como se indica por LCMS y TLC, la reacción fue eliminada de calor y se concentró, después se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-80% acetato de etilo/hexano). Las fracciones de producto deseado se combinaron y concentraron para dar 4-(cis-2-(hidroximetil)ciclopentil-amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (6.4 g, 96% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 312.4 $[M+1]^+$.

B. Ácido 4-(cis-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metil-tio)pirimidina-5-carboxílico. A una solución agitada de 4-(cis-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato (6.4 g, 20.55 mmol) en etanol (100 mL) se agregó

solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M, 51.4 mL, 51.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al completar la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró, diluyó con agua (100 mL), después se neutralizó al mismo tiempo agitando con solución de ácido cítrico acuoso (2 M, 51.4 mL, 103 mmol). El precipitado resultante se filtró, lavó con agua (2 x 50 mL) y se secó para dar ácido 4-(cis-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (5.6 g, 96% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 13.17 (br. s., 1H), 8.71 (d, *J*= 7.42 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 4.49 – 4.60 (m, 2H), 3.40 – 3.46 (m, 1H), 3.32 – 3.39 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (sxt, *J*= 6.87 Hz, 1H), 1.95 – 2.04 (m, 1H), 1.78 (qd, *J*= 4.49, 8.00 Hz, 1H), 1.66 – 1.72 (m, 1H), 1.49 – 1.61 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 284.3 $[M+1]^+$.

C. 4-(cis-2-(Hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxamida. Una suspensión blanca del ácido 4-(cis-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (5.6 g, 19.76 mmol) y HATU (11.27 g, 29.60 mmol) se disolvieron en DMF (79 mL) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente antes de agregar cloruro de amonio (5.29 g, 99 mmol) y DIEA (17.26 mL, 99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El DMF residual fue eliminado al suspender la suspensión blanca en 200 mL de agua y 200 mL hexanos. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 minutos, se filtró y lavó con hexanos para dar 4-(cis-2-(hidroxil-metil)ciclopentilamino)-2-(metiltio) MS (ESI): *m/z* 283.4 $[M+1]^+$.

D. 4-(cis-2-(Hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida. A una suspensión agitada de la 4-(cis-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (3.5 g, 12.40 mmol) en DCM (62 mL) y acetona (62 mL) se agregó mCPBA (5.56 g, 24.79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción cruda se extinguió por adición de 75 mL de 10% solución de tiosulfato de sodio acuoso, agitada durante 5 minutos, antes de evaporar la mayoría de los solventes volátiles. El material se dividió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (200 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturado y después salmuera. Las capas acuosas combinadas entonces se lavaron con

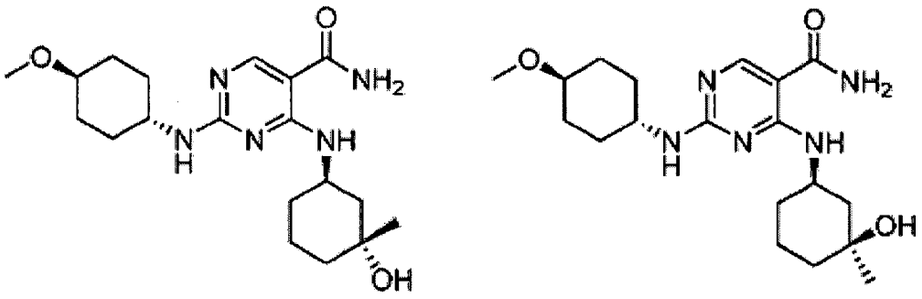
acetato de etilo (3 veces), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y condensaron. Después de secar al alto vacío, 4-(cis-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (1.2 g, 3.82 mmol, 30.8% rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 315.2 $[M+1]^+$.

E. 4-((1R,2S)-2-(Hidroximetil)ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((1S,2R)-2-(Hidroximetil)ciclopentilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida. A una suspensión agitada de 4-(cis-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (1.2 g, 3.82 mmol) y clorhidrato de (1r,4r)-4-metoxi-ciclohexanamina (1.90 g, 11.46 mmol) en dioxano (40 mL) se agregó DIEA (4 mL, 22.92 mmol) y la solución resultante se agitó a 100°C durante 48 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró y después purificó por cromatografía de gel de sílice (0% - 15% metanol saturado de amoniaco en DCM). Las fracciones de producto eran impuras y el producto deseado se precipitó y filtró de las fracciones combinadas usando DCM, metanol y agua para dar el compuesto del título como una mezcla de dos enantiómeros (0.420 g, 30.3% rendimiento) como un sólido blanco. El material crudo se separó por SFC quiral usando una columna AD-H para dar 2 compuestos marcados PICO 1 y PICO 2, con PICO 1 siendo el primero compuesto de elución y PICO 2 siendo el segundo compuesto de elución.

PICO 1: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.04 – 9.21 (m, 1H), 8.31 – 8.39 (m, 1H), 6.87 – 7.12 (m, 2H), 4.33 – 4.46 (m, 2H), 3.57 – 3.80 (m, 1H), 3.35 – 3.44 (m, 1H), 3.25 – 3.31 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 8.20 Hz, 1H), 2.09 – 2.23 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 11.71 Hz, 2H), 1.80 – 1.94 (m, 3H), 1.63 – 1.78 (m, 2H), 1.50 – 1.61 (m, 2H), 1.44 (br. s., 1H), 1.09 – 1.33 (m, 5H); MS (ESI): *m/z* 364.5 $[M+1]^+$.

PICO 2: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.03 – 9.18 (m, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.87 – 7.11 (m, 2H), 4.32 – 4.48 (m, 2H), 3.58 – 3.77 (m, 1H), 3.35 – 3.45 (m, 1H), 3.28 (dd, *J* = 7.03, 10.15 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.03 – 3.13 (m, 1H), 2.09 – 2.25 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 1.81 – 1.95 (m, 3H), 1.63 – 1.77 (m, 2H), 1.51 – 1.60 (m, 2H), 1.37 – 1.47 (m, 1H), 1.09 – 1.33 (m, 5H); MS (ESI): *m/z* 364.5 $[M+1]^+$.

Ejemplo 10: 4-((1R,3R)-3-Hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((1R,3S)-3-Hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. (1S,3R)-3-(Dibencilamino)ciclohexanol. A una suspensión de (1S,3R)-3-aminociclohexanol (5 g, 43.4 mmol; preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* 15: 2051-2056 (2004)) y bicarbonato de sodio (12.03 g, 143 mmol) en etanol (100 mL) se agregó (clorometil)benceno (15.01 mL, 130 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante la noche. Al completar la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado fue concentrado. El residuo entonces se disolvió en DCM (250 mL) y se lavó con solución de hidróxido de sodio acuoso (1 N, 2 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron, y purificaron por cromatografía de gel de sílice (0% - 80% acetato de etilo en hexanos) para dar (1S,3R)-3-(dibencilamino)ciclohexanol (11.70 g, 91%) como un aceite amarillo grueso. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.26 – 7.37 (m, 8H), 7.17 – 7.22 (m, 2H), 4.56 (d, J = 4.30 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.16 – 3.26 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 3.17, 11.86 Hz, 1H), 1.99 – 2.06 (m, 1H), 1.72 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 1.63 – 1.69 (m, 1H), 1.18 – 1.28 (m, 2H), 0.98 (t, 2H); MS (ESI): *m/z* 296.4 $[M+1]^+$.

B. (R)-3-(Dibencilamino)ciclohexanona. Se disolvió cloruro de oxalilo (2.70 mL, 30.9 mmol) en DCM seco (150 mL) y se enfrió a -78°C. DMSO (4.78 mL, 67.3 mmol) en DCM seco (20 mL) se agregó en forma de gotas a la mezcla de reacción y la reacción fue agitada durante 15 minutos a -78°C. Después, se agregó (1S,3R)-3-(dibencilamino)ciclohexanol (8.287 g, 28.1 mmol) en DCM seco (100 mL) en forma de gotas usando un embudo de adición y la mezcla de reacción

fue agitada a -78°C durante 1 hora. El baño en hielo seco fue eliminado y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (100 mL), la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. En la adición lenta de éter dietílico al residuo las impurezas se precipitaron, y se separaron por filtración. La adición de éter dietílico al filtrado produjo (R)-3-(dibencilamino)ciclohexanona (6.05 g, 74%) como un sólido blanco que se recolectó por filtración y se secó. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.26 – 7.39 (m, 8H), 7.17 – 7.25 (m, 2H), 3.56 – 3.70 (m, 4H), 2.71 – 2.81 (m, 1H), 2.60 – 2.69 (m, 1H), 2.25 – 2.42 (m, 2H), 2.04 – 2.11 (m, 1H), 1.88 – 1.99 (m, 2H), 1.69 – 1.82 (m, 1H), 1.18 – 1.33 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 294.4 $[M+1]^+$.

C. (3R)-3-(Dibencilamino)-1-metilciclohexanol. A una solución incolora clara de (R)-3-(dibencilamino)ciclohexanona (5.697 g, 19.42 mmol) en éter dietílico seco (300 mL) se agregó una solución de 3 M bromuro de metilmagnesio (8.09 mL, 24.27 mmol) en forma de gotas lentamente a 0°C. La mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos y el baño en hielo fue entonces eliminado. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Al completar la reacción, como se indica por LCMS y TLC, la solución turbia se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (250 mL). La capa de éter se separó, y la capa acuosa fue re-extraída con éter (250 mL). Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice (0% - 80% acetato de etilo en hexanos) para dar dos isómeros diaestereoméricos de (3R)-3-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (isómero 1 e isómero 2). El isómero 1 (2.704 g, 45%) se obtuvo como un sólido blanco y el isómero 2 (1.866 g, 31%) como un aceite incoloro, que todavía contuvo una cantidad pequeña de impurezas. El isómero 2 se usó sin más purificación en el siguiente paso.

Isómero 1: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.25 – 7.36 (m, 8H), 7.15 – 7.21 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.55 (s, 4H), 2.86 (tt, J = 3.37, 12.06 Hz, 1H), 1.70 – 1.81 (m, 2H), 1.38 – 1.49 (m, 3H), 1.32 (t, J = 12.30 Hz, 1H), 1.15 – 1.27 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 310.4 $[M+1]^+$.

Isómero 2: MS (ESI): *m/z* 310.4 $[M+1]^+$.

D. (3R)-3-Amino-1-metilciclohexanol. Una solución de isómero 1 (2.704 g, 8.74 mmol) en etanol (50 mL) fue tratada con hidróxido de paladio en carbono y agitada bajo un globo relleno con gas de hidrógeno durante la noche. Al completar

la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró para dar un isómero de diaestereomérico de (3R)-3-amino-1-metilciclohexanol (**isómero 3**, 0.856 g, 76%) como un aceite amarillo grueso. **Isómero 3:** ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 3.91 (br. s., 1H), 2.73 – 2.84 (m, 1H), 1.61 – 1.72 (m, 2H), 1.54 (tt, *J* = 3.66, 13.13 Hz, 1H), 1.34 – 1.47 (m, 2H), 1.01 – 1.13 (m, 4H), 0.86 – 0.93 (m, 1H), 0.74 – 0.85 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 130.2 $[M+1]^+$.

El mismo procedimiento como se describió antes usando isómero 2 (1.823 g, 5.89 mmol) en etanol (25 mL) se utilizó para llegar a otro isómero diaestereomérico de (3R)-3-amino-1-metilciclohexanol (**isómero 4**, 0.162 g, 21%) conteniendo una cantidad pequeña de impurezas. Se usó el isómero 4 sin más purificación en el siguiente paso.

E. 2-((1r,4r)-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida. A una solución incolora agitada de 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (0.250 g, 0.843 mmol; síntesis descrita en la presente) en NMP (2 mL) se agregó mCPBA (0.189 g, 0.843 mmol) a 0°C en forma de porción. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta completar la reacción como se indica por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se filtró. El filtrado se concentró para dar 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (0.263 g, 100% rendimiento) como un sólido pegajoso blanco que se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 313.1 $[M+1]^+$.

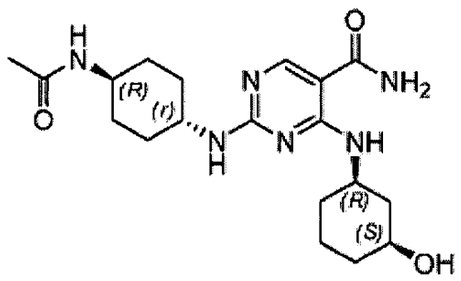
F. 4-((1R,3R)-3-Hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((1R,3S)-3-Hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (0.263 g, 0.842 mmol) y DIEA (0.294 mL, 1.684 mmol) en NMP (3 mL) se agregó isómero 3 (0.163 g, 1.263 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 70°C. Al completar la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (0% - 20% metanol saturado de amoniaco en DCM). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar un isómero diaestereomérico de 4-((1R)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (isómero 5, 0.265 g,

83% rendimiento) como un sólido blanco. **Isómero 5:** ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.79 (d, *J* = 7.42 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.76 – 7.05 (m, 2H), 4.12 – 4.32 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.57 – 3.82 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.04 – 3.16 (m, 1H), 1.81 – 2.05 (m, 6H), 1.60 – 1.74 (m, 2H), 1.42 – 1.54 (m, 2H), 1.15 – 1.35 (m, 6H), 1.12 (s, 4H); MS (ESI): *m/z* 378.5 $[M+1]^+$.

El mismo procedimiento como se describió antes usando el isómero 4 (0.163 g, 1.263 mmol), 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (0.263 g, 0.842 mmol) y DIEA (0.294 mL, 1.684 mmol) en NMP (3 mL) se utilizó para llegar a otro isómero diaestereomérico de 4-((1R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil-amino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (**isómero 6**, 0.043 g, 14% rendimiento) como un sólido blanco. **Isómero 6:** ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.99 (d, *J* = 4.69 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.69 – 7.08 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.95 – 4.13 (m, 1H), 3.59 – 3.71 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.04 – 3.16 (m, 1H), 1.86 – 2.05 (m, 5H), 1.62 – 1.83 (m, 2H), 1.43 – 1.57 (m, 1H), 1.23 – 1.40 (m, 5H), 1.09 – 1.21 (m, 7H); MS (ESI): *m/z* 378.5 $[M+1]^+$.

La estereoquímica de los isómeros individuales se podría determinar después de repetir la síntesis usando (1S,3R)-3-amino-1-metilciclohexanol (preparado como se describe en la presente), que dio isómero 6, a saber 4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. Por lo tanto, el isómero 5 es ((1R,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida.

Ejemplo 11: 2-((1r,4R)-4-Acetamidociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida

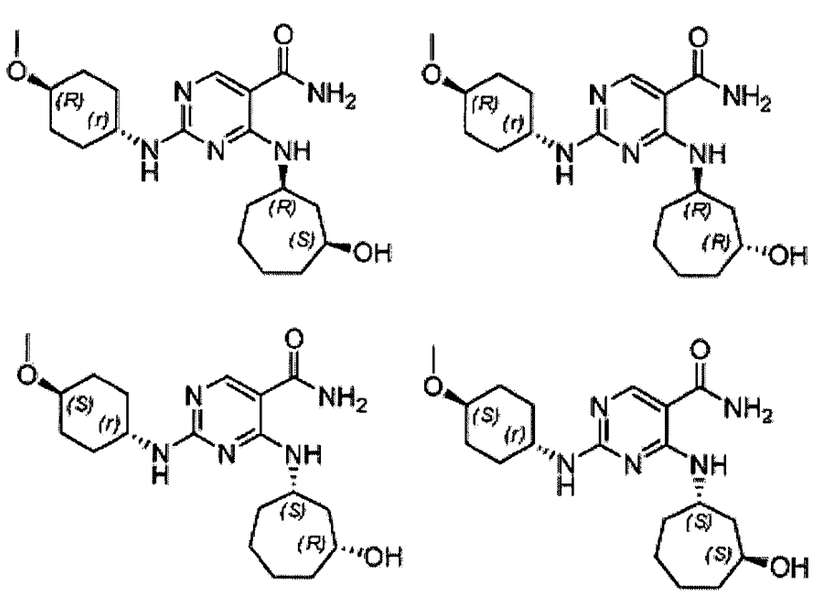


A. (1r,4r)-4-Acetamidociclohexilcarbamato de ter-butilo. A una solución agitada de (1r,4r)-4-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (1.0 g, 4.67 mmol) en acetato de etilo (30 mL) se agregó anhídrido acético (0.485 mL, 5.13 mmol) en una porción. La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó anhídrido acético adicional (0.162 mL, 1.71 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se diluyó con un 50 mL adicional de acetato de etilo y se lavó con 50 mL cada uno de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Las capas acuosas se combinaron y extrajeron con 50 mL acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrido, se filtraron y concentraron para dar un (1r,4r)-4-acetamidociclohexil-carbamato de ter-butilo (1.04 g, 4.06 mmol, 87% rendimiento) como un sólido que se usó sin más purificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.66 – 7.74 (m, 1H), 6.67 – 6.77 (m, 1H), 3.40 (d, *J*= 7.42 Hz, 1H), 3.11 – 3.22 (m, 1H), 1.65 – 1.82 (m, 7H), 1.37 (s, 9H), 1.16 (d, *J*=8.20 Hz, 4H). MS (ESI): *m/z* 201.2 $[M\text{-}tBu]^+$.

B. N-((1r,4r)-4-Aminociclohexil)acetamida-2,2,2-trifluoro-acetato. A una solución de agitación de (1r,4r)-4-acetamidociclo-hexilcarbamato de ter-butilo (1.04 g, 4.06 mmol) en DCM (25 mL) se agregó TFA (25 mL) en una porción. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El aceite resultante se trituró con éter dietílico para dar sólidos que se filtraron, enjuagaron con éter dietílico adicional y después se secaron al vacío para dar N-((1r,4r)-4-aminociclohexil)acetamida-2,2,2-trifluoroacetato (1.07 g, 3.96 mmol, 98% rendimiento), que se usó sin más purificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.82 (br. s., 3H), 3.42 (ddd, *J*=15.42, 7.61, 3.90 Hz, 1H), 2.89 – 3.04 (m, 1H), 1.87 – 1.95 (m, 2H), 1.78 – 1.85 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.29 – 1.42 (m, 2H), 1.11 – 1.25 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 157.0 $[M+1]^+$.

C. 2-((1r,4R)-4-Acetamidociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (190 mg, 0.604 mmol; síntesis descrita en la presente) y 2,2,2-trifluoroacetato de N-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-acetamida (245 mg, 0.907 mmol) en DMSO (3 mL) se agregó DIEA (0.317 mL, 1.813 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró y después purificó por cromatografía de gel de sílice (0-15% metanol en DCM). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 2-((1r,4R)-4-acetamidociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (102 mg, 0.261 mmol, 43.2% rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=7.81 Hz, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 3.36 – 3.62 (m, 2H), 2.00 – 2.17 (m, 1H), 1.60 – 1.97 (m, 10H), 0.93 – 1.35 (m, 10H). MS (ESI): *m/z* 391.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 12A: 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida, 4-((1R,3R)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida, 4-((1S,3R)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida, 4-((1S,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida



A. 3-Oxocicloheptilcarbamato de ter-butilo. A una mezcla de agitación de ciclohept-2-enona (26.96 g, 245.0 mmol) y carbamato de ter-butilo (28.7 g, 245

mmol) en DCM (245 mL) se agregó pentahidrato de nitrato de bismuto (22.79 g, 47.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue reacción diluida con acetato de etilo (500 mL) y agua (300 mL) y la mezcla bifásica se filtró a través de un lecho de celita. El lecho de celita se lavó bien con acetato de etilo y agua, y las capas del filtrado se separaron. La capa orgánica se concentró a un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-40% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contienen producto se concentraron para dar el compuesto del título (31.09 g, 137 mmol, 55.9% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 6.92 (d, *J*=7.03 Hz, 1H), 3.60 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 2.55 – 2.69 (m, 1H), 2.26 – 2.45 (m, 2H), 1.69 – 1.93 (m, 3H), 1.44 – 1.61 (m, 2H), 1.37 (d, *J*=5.08 Hz, 11H). MS (ESI): *m/z* 228.5 $[M+H]^+$.

B. (1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilcarbamato de ter-butilo, (1R,3R)-3-hidroxicicloheptilcarbamato de ter-butilo, (1S,3S)-3-hidroxicicloheptilcarbamato de ter-butilo, (1S,3R)-3-hidroxiciclo-heptilcarbamato de ter-butilo. A una solución de 3-oxocicloheptil-carbamato de ter-butilo (31.09 g, 137 mmol) en metanol (454 mL) se agregó hidróxido de sodio (15.52 g, 410 mmol) en forma de porción en ~ 10 minutos con mezcla. La solución resultante fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (200 mL). El metanol fue eliminado al vacío y la mezcla acuosa resultante se diluyó además con 500 mL acetato de etilo y 100 mL bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa fue extraída con 2 x 1000 mL acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-50% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contienen producto se concentraron para dar 3-hidroxicicloheptilcarbamato de ter-butilo (21.1 g, 92 mmol, 67.3% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 230.3 $[M+H]^+$. Las dos reacciones anteriores fueron repetidas partiendo con 9.52 g de ciclohept-2-enona y produciendo 9.27 g de 3-hidroxicicloheptilcarbamato de ter-butilo. Las dos cargas de 3-hidroxicicloheptilcarbamato de ter-butilo entonces se combinaron. 29.2 g del material combinado se separó en los 4 estereoisómeros constituyentes (dos diaestereómeros y sus enantiómeros correspondientes) por SFC quiral preparativo utilizando inyecciones múltiples en una serie de 3 columnas separadas. Primera columna: ChiralPak IC-H, 250x30 mm I.D., 15% etanol isocrático en CO_2, 38°C. Segunda columna: ChiralCel OJ-H, 250x30 mm I.D., 10% isopropanol isocrático

en CO_2, 38°C. Tercera columna: ChiralPak AD-H, 250x50 mm I.D., 20% isopropanol isocrático en CO_2, 38°C. Los isómeros separados fueron caracterizados sobre una columna a escala analítica Phenomenex Lux Amylose-2, 250x4.6 mm I.D., 15% etanol isocrático en CO_2 (10 minutos de tiempo de ejecución) y se marcó como intermediario 1 a intermediario 4.

Intermediario 1: 5.4 g (23.55 mmol, 18.5% rendimiento de SFC purificación). Tiempo de retención: 4.065 minutos.

Intermediario 2: 5.5 g (23.98 mmol, 18.8% rendimiento de SFC purificación). Tiempo de retención: 3.019 minutos.

Intermediario 3: 7.2 g (31.34 mmol, 24.6% rendimiento de SFC purificación). Tiempo de retención: 3.675 minutos.

Intermediario 4: 4.7 g (20.50 mmol, 16.1% rendimiento de SFC purificación). Tiempo de retención: 3.263 minutos.

C. (1S,3R)-3-Aminocicloheptanol, (1R,3R)-3-aminociclo-heptanol, (1S,3S)-3-aminocicloheptanol, (1R,3S)-3-aminociclo-heptanol. 75 mg (0.327 mmol) de cada uno de los materiales correspondientes a Intermediario 1 a Intermediario 4 del paso B se disolvió por separado en DCM (11.25 mL) y TFA (3.75 mL). Cada reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. El solvente de cada reacción fue eliminado al vacío y cada uno entonces se disolvió en una mezcla de 4N ácido clorhídrico en dioxano (5 mL) y metanol (5 mL). Cada reacción se mezcló durante la noche a temperatura ambiente. Cada una de las 4 mezclas de reacción (cada una conteniendo un isómero de 3-aminocicloheptanol individual) se concentró bajo presión reducida y se usó sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 130.2 $[M+H]^+$ para cada uno. La nomenclatura del intermediario 1 a intermediario 4 se mantuvo para propósitos de rastreo.

D. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((1R,3R)-3-hidroxi-cicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((1S,3R)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((1S,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida. A cada uno de los concentrados (intermediario 1 a intermediario 4) del paso C se agregó 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (53.7 mg, .1635 mmol), NMP (2 mL) y DIEA (0.286 mL, 1.635 mmol). La 4 mezclas resultante fueron agitadas a 80°C durante la noche. Las soluciones de reacción se condensaron por separado bajo presión reducida y los

productos purificados por HPLC preparativa de fase invertida (5-80% acetonitrilo + 0.1% ácido trifluoroacético en agua + 0.1% ácido trifluoroacético en 30 minutos). Las fracciones que contienen producto se concentraron bajo presión reducida. Los residuos resultantes se redisolvieron por separado en metanol (5 mL), pasaron sobre un tubo de SPE de resina Varian StratoSpheres HCO3 para eliminación de TFA (0.9 mmol equivalente de bicarbonato), y después se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como Pico 1 a Pico 4. Los isómeros separados (Pico 1 a Pico 4) se caracterizaron sobre una columna ChiralPak AD-H a escala analítica, 250 x 4.6 mm I.D., 40% metanol isocrático + 0.1% dietilamina en CO_2 (10 minutos de tiempo de ejecución).

PICO 1: 10.3 mg (0.027 mmol); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.02 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 4.19 (br. s., 1H), 3.56 – 3.90 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.04 – 2.11 (m, 18H). MS (ESI): *m/z* 378.3 $[M+H]^+$.

PICO 2: 30.0 mg (0.079 mmol); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.95 (d, *J*=6.25 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.06 (d, *J*=7.03 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=3.12 Hz, 1H), 3.86 – 4.18 (m, 1H), 3.48 – 3.81 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.06 – 2.16 (m, 18H). MS (ESI): *m/z* 378.5 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 3.848 minutos.

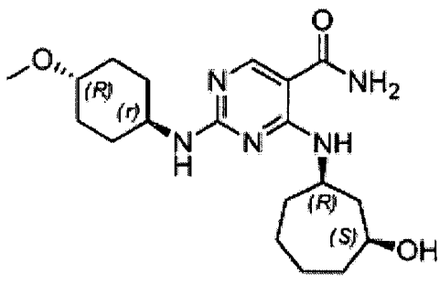
PICO 3: 22.0 mg (0.058 mmol); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.02 (d, *J*=7.03 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=7.03 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=3.12 Hz, 1H), 4.20 (br. s., 1H), 3.56 – 3.91 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.06 – 2.12 (m, 18H). MS (ESI): *m/z* 378.5 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 4.557 minutos.

PICO 4: 22.5 mg (0.060 mmol); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.95 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.47 – 7.21 (m, 1H), 4.46 (d, J=3.12 Hz, 1H), 3.94 (br. s., 1H), 3.73 (br. s., 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 1.94 – 2.18 (m, 18H). MS (ESI): *m/z* 378.3 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 2.607 minutos.

Desde el cambio químico del protón a ~ 4.2 ppm en el pico 1 y pico 3 contra aquél de ~ 9.02 ppm en el pico 1 y pico 3 contra aquél de ~ 8.95 ppm en los picos 2 y 4 e los datos de NMR 1H dados antes, se hizo la siguiente asignación: pico 1 y pico 3 son enantiómeros. Pico 2 y pico 4 son enantiómeros.

Alternativamente, se usó una ruta sintética quiral, descrita más adelante.

Ejemplo 12B: 4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. Ciclohept-2-enol. A una solución de ciclohept-2-enona (10 g, 91 mmol) y heptahidrato de cloruro de cerio(III) (33.8 g, 91 mmol) en metanol (45.5 mL) se agregó borohidrato de sodio (3.43 g, 91 mmol) en forma de porción sobre periodo de 10 minutos con refrigeración en un baño de agua. La mezcla de reacción entonces fue agitada durante 2.5 horas a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida por adición de agua (45 mL) y después fue extraída con pentano (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (8.30 g, 74.0 mmol, 82% rendimiento) como un aceite que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 5.49 – 5.71 (m, 2H), 4.66 (d, J=4.29 Hz, 1H), 4.05 – 4.20 (m, 1H), 1.07 – 2.14 (m, 8H).

B. Ciclohept-2-enilo metilo carbonato. A una solución de ciclohept-2-enol (8.3 g, 74.0 mmol) en DCM (227 ml) y piridina (35.9 ml, 444 mmol), se agregó cloroformato de metilo (14.24 ml, 185 mmol) con refrigeración en baño helado a tal velocidad que T < 10°C. Una vez completa la adición, la reacción se dejó mezclar y calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con 2 x 150 mL, 1N ácido clorhídrico acuoso. Los lavados combinados se volvieron a extraer con 100 mL DCM. Las capas de DCM combinadas entonces se lavaron con 150 mL de una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (11.95 g, 70.2 mmol, 95% rendimiento) como un aceite que se usó sin más purificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 5.83 (dddd, *J*=11.81, 7.03, 5.17, 2.15 Hz, 1H), 5.65 (d, *J*=11.71 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 4.71 (d, *J*=4.30 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.99 – 2.23 (m, 2H), 1.79 – 1.94 (m, 2H), 1.56 – 1.72 (m, 3H), 1.34 (d, *J*=3.51 Hz, 1H).

C. (R)-2-(Ciclohept-2-enil)isoindolina-1,3-diona. Se combinaron sal de potasio de ftalimida (19.59 g, 106 mmol), dímero de cloruro de alilpaladio (0.477 g, 1.322 mmol), (1S,2S)-(-)-1,2-di-aminociclohexano-N,N′-bi(2′-difenilfosfinobenzoil) (2.74 g, 3.97 mmol), bromuro de tetrahexilamonio (50.6 g, 116 mmol), y DCM (212

mL) en un frasco de fondo redondo. El frasco fue descargado con nitrógeno y después colocado en un baño de sonicación durante 10 minutos. Después se agregó carbonato de ciclohept-2-enilo metilo (9.00 g, 52.9 mmol) al frasco en una porción y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue extinguida por adición de 50 mL y después extraída con 3 x 100 mL éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a un aceite que lentamente se solidificó durante la noche. Los sólidos fueron titulados con metanol (50 mL) y se filtraron para dar 7.6 g de producto crudo. El producto sólido crudo se recristalizó de metanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título (6.70 g, 27.8 mmol, 52.5% rendimiento) como un sólido que fue determinado para tener un % e.e. de 97.2 (el isómero S se preparó análogamente como un estándar usando el ligando de (1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano-N,N′-bi(2′-difenilfosfinobenzoilo) por cromatografía SFC quiral analítica (Phenomenex Lux Cellulose-4, 250 x 4.6 mm I.D., 5-50% isopropanol en CO_2, gradiente de 13 minutos). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.41 – 8.22 (m, 4H), 5.62 – 5.97 (m, 2H), 4.77 (d, J=11.32 Hz, 1H), 2.01 – 2.29 (m, 3H), 1.87 – 2.00 (m, 1H), 1.62 – 1.78 (m, 2H), 1.45 – 1.61 (m, 1H), 1.17 – 1.32 (m, 1H). MS (ESI): *m/z* 242.3 $[M+1]^+$.

D. 2-((1R,2S,3S)-2-Bromo-3-hidroxicicloheptil)isoindolina-1,3-diona. A una solución de (R)-2-(Ciclohept-2-enil)isoindolina-1,3-diona (4.00 g, 16.58 mmol) en cloroformo (40.0 ml) y etanol (1.400 mL) se agregó N-bromosuccinimida (3.78 g, 21.22 mmol) como un sólido sobre 5 minutos a temperatura ambiente. Después de completar la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Una porción adicional de N-bromosuccinimida (1.9 g) y 1.4 mL de etanol después se agregaron y la mezcla se dejó mezclar más a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Una tercera porción de N-bromosuccinimida (1.0 g) y 1.4 mL de etanol adicional se agregaron a la mezcla y una vez más se mezcló a temperatura ambiente por una tercera noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante fue titulado con 25 mL cloroformo fresco. Los sólidos se filtraron, enjuagaron con cloroformo, y el filtrado se concentró bajo presión reducida a sequedad. Se agregó THF (40 mL) y 1N ácido clorhídrico (acuoso) (10 mL) al filtrado concentrado y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La solución se concentró bajo

presión reducida para eliminar THF. El concentrado se diluyó con 125 mL acetato de etilo y 75 mL de una mezcla 1:1 de agua:bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y el acuoso se extrajo una vez más con 75 mL acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-30% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contienen el producto deseado se concentraron bajo presión reducida al compuesto del título (3.9 g, 11.53 mmol, 69.6% rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.88 (d, *J*=7.42 Hz, 4H), 5.48 (d, *J*=5.47 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J*=10.54, 6.24 Hz, 1H), 4.24 – 4.38 (m, 1H), 3.91 – 3.99 (m, 1H), 2.32 (br. s., 1H), 1.67 – 1.96 (m, 5H), 1.40 – 1.60 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 320.1 [M-18]$^+$. Un experimento de NMR COSY y los datos de ^{1}H NMR registrados antes se usaron para verificar la regioquímica de bromohidrina. Un experimento NOE (vía NOESY) se observó entre los protones en el grupo amino y el carbono de grupo hidroxilo. Esto verifica una relación *cis* entre estos dos grupos funcionales (una relación *trans*, carente de esta proximidad espacial, no mostraría dicho efecto).

E. 2-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptil)isoindolina-1,3-diona. A una solución de 2-((1R,2S,3S)-3-bromo-3-hidroxicicloheptil)-isoindolina-1,3-diona (4.2 g, 12.42 mmol) en tolueno (69 mL) y metanol (6.9 mL) se agregó hidrato de tributilestaño (4.34 mL, 16.14 mmol) vía jeringa en 10 minutos bajo nitrógeno seguido por 2,2´-azo-bis(2-metilpropanonitrilo) (0.204 g, 1.242 mmol) en una porción. La reacción entonces se calentó a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-50% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contienen el producto deseado se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2.6 g, 10.03 mmol, 81% rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.72 – 7.98 (m, 4H), 4.58 (d, *J*=4.29 Hz, 1H), 4.14 (br. s., 1H), 3.67 (dt, *J*=6.25, 3.90 Hz, 1H), 2.24 – 2.40 (m, 1H), 2.04 – 2.19 (m, 1H), 1.81 – 1.95 (m, 2H), 1.39 – 1.80 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 259.9 [M+H]$^+$.

E. (1S,3R)-3-Aminocicloheptanol. Se disolvió 2-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptil)isoindolina-1,3-diona (1800 mg, 6.94 mmol) en metanol (86.80 mL). Se agregó monohidrato de hidracina (0.354 mL, 7.29 mmol) a la solución y la mezcla resultante se agitó durante la noche a reflujo. Un 0.2 equivalente adicional

(0.067 mL) de hidracina se agregó y la mezcla refluyó durante una segunda noche. La mezcla de reacción se concentró a un volumen de pocos mililitros y se filtró. Los sólidos se enjuagaron con 50 mL cada uno de DCM y cloroformo y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (174 mg, 1.347 mmol, 19.40% rendimiento) como un aceite que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* 130.2 $[M+H]^+$.

F. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. (1S,3R)-3-Aminociclo-heptanol (87 mg, 0.672 mmol) y DIEA (0.235 mL, 1.344 mmol) se agregaron a una solución de 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (105 mg, 0.336 mmol) en NMP (1 mL). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 4 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase invertida (5-80% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Fracciones conteniendo producto se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se re-disolvió en metanol (5 mL), pasó sobre un tubo Varian StratoSpheres HCO3 resin SPE para eliminación de TFA (0.9 mmol equivalente de bicarbonato), y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se tituló con acetonitrilo y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (67 mg, 0.177 mmol, 52.8% rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.96 (d *J*=5.86 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.00 – 7.16 (m, 1H), 4.46 (d, *J*=3.90 Hz, 1H), 3.85 – 4.09 (m, 1H), 3.56 – 3.81 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.97 – 3.15 (m, 1H), 1.71 – 2.14 (m, 7H), 1.51 (d, *J*=10.15 Hz, 11H). MS (ESI): *m/z* 378.3 $[M+H]^+$.

Se usó SFC quiral analítico usando una columna ChiralPak AD-H (250 x 4.6 mm I.D., 40% metanol isocrático + 0.1% dietilamina en CO_2, 10 minutos tiempo de ejecución) para establecer la relación entre el único isómero dado en esta ruta quiral con aquél de la preparación previa de los cuatro estereoisómeros. El material preparado en esta ruta quiral se descubrió tiene un tiempo de retención idéntico (3.848 minutos) como Pico 2 en el ejemplo 12A de esta manera:

PICO 2 = 4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida.

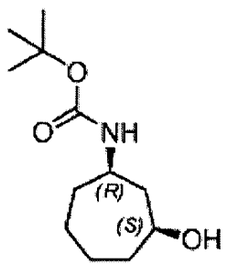
Con base en ^{1}H NMR, se descubrió que Pico 2 y Pico 4 son un par enantiomérico en el ejemplo 12A, de esta manera:

PICO 4 = 4-((1S,3R)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida.

Además, sigue que ese intermediario 2 usado para hacer Pico 2 en el ejemplo 12A entonces se puede asignar como (1R,3S)-3-hidroxicicloheptilcarbamato de ter-butilo y el intermediario 4 usado para hacer el Pico 4 en el ejemplo 12A entonces se puede asignar como (1S,3R)-3-hidroxicicloheptilcarbamato de ter-butilo.

A fin de identificar la estereoquímica absoluta del intermediario 1 e intermediario 3 (y por tanto la estereoquímica absoluta del pico 1 y pico 3) en el ejemplo 12A, se realizó el siguiente experimento.

Reacción Mitsunobu de (1R,3R)-3-hidroxicicloheptil-carbamato de ter-butilo para dar (1R,3S)-3-hidroxicicloheptil-carbamato de ter-butilo.



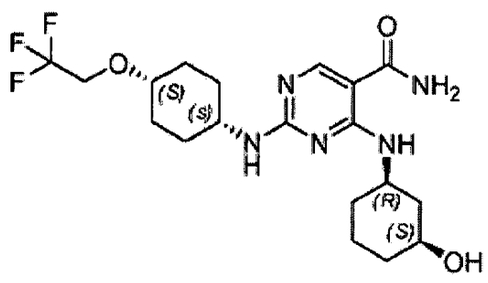
A. (1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilcarbamato de ter-butilo. El intermediario 3 del paso B en el ejemplo 12A, se disolvió en THF (31.700 mL). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño helado bajo una atmósfera de nitrógeno y ácido cloroacético (261 mg, 2.76 mmol) seguido por trifenilfosfina (723 mg, 2.76 mmol) se agregaron en una porción. Una solución de azodicarboxilato de dietilo (0.437 mL, 2.76 mmol) se agregó en forma de gotas esperando hasta la desaparición del color amarillo antes de agregar la siguiente gota. Una vez completa la adición, la solución fue agitada a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y el aceite resultante purificado por cromatografía de gel de sílice (0-40% acetato de etilo en hexanos). Se combinaron fracciones que contienen producto puro y se concentraron bajo presión reducida y después se redisolvieron en metanol (16 mL). Se agregó carbonato de sodio (186 mg, 1.755 mL) a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a sequedad. El residuo se diluyó con 50 mL de una mezcla 1:1 de agua:bicarbonato de sodio acuoso saturado y 75 mL DCM. Las capas se separaron y el acuoso se

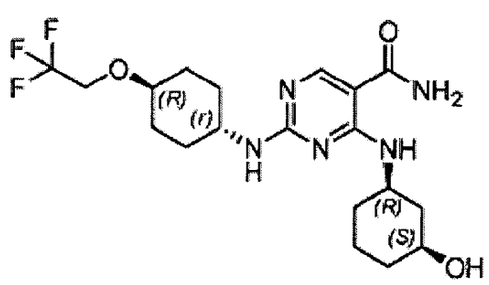
extrajo con 50 mL DCM. Las capas de DCM combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un material que tuvo un tiempo de retención idéntico por SFC analítico como intermediario 2 del paso B en el ejemplo 12A, o (1R,3S)-3-hidroxicicloheptilcarbamato de ter-butilo (417 mg, 1.818 mmol, 72.5% rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 6.63 – 6.87 (m, 1H), 4.44 (d, *J*=3.90 Hz, 1H), 3.47 – 3.71 (m, 1H), 0.99 – 1.98 (m, 19H). MS (ESI): *m/z* 260.1 $[M+1]^+$.

El intermediario 3 del paso B en el ejemplo 12A por tanto es asignado como (1R,3R)-3-hidroxicicloheptilcarbamato de ter-butilo. El pico 3 del paso D derivado del intermediario 3 en el ejemplo 12A por tanto es asignado como 4-((1R,3R)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida.

Ya que el pico 1 y pico 3 son enantiómeros por 1H NMR como se describe en el ejemplo 12A, el pico 1 puede ser asignado como 4-((1S,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida. Sigue que el intermediario 1 del paso B en el ejemplo 12A que se usó para preparar el pico 1 en el paso D del ejemplo 12A se puede asignar como (1R,3S)-3-hidroxi-cicloheptilcarbamato de ter-butilo.

Ejemplo 13: 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida





A. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida y 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación

de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (440 mg, 1.400 mmol; síntesis descrita en la presente) y triclorhidrato de bis-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclo-hexanamina (529 mg, 2.099 mmol) en DMSO (6.964 mL) se agregó DIEA (0.978 mL, 5.60 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción cruda se concentró, purificó por cromatografía de gel de sílice (0-10% metanol/diclorometano), y después se purificó por cromatografía de gel de sílice de fase invertida (metanol/agua con 0.1% modificador de ácido fórmico). Las fracciones que contienen producto se neutralizaron y concentraron para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (135 mg, 0.313 mmol, 22.36% rendimiento) como una mezcla de 2 estereoisómeros. MS (ESI): *m/z* 432.2 $[M+H]^+$. Esta mezcla fue separada usando cromatografía de súper fluido quiral (columna AD-H) para dar 87.8 mg (0.203 mmol) de un único esteroisómero de elución rápida (PICO 1) y 24.2 mg (0.056 mmol) de un segundo único estereoisómero de elución más lenta (PICO 2).

Por consiguiente, la misma secuencia de reacción fue repetida usando (1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexanamina, que se preparó de la siguiente manera. MS (ESI): *m/z* 260.1 $[M+1]^+$.

(1r,4r)-4-(Bencilamino)ciclohexanol. Una mezcla de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (230 g, 2 mol), benzaldehído (212 g, 2 mol) y tamices moleculares 4Å en metanol (2 L) se refluyó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió usando un baño de agua helada, y se agregó con cuidado borohidrato de sodio (72 g, 2 mol) en porciones pequeñas. Después de completar la adición, la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, y el residuo se dividió entre dicloro-metano (2 L) y agua (1 L). La capa de diclorometano se separó se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y se usó directamente en el siguiente paso.

((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo bencílico. A la solución de diclorometano de (1r,4r)-4-(bencilamino)ciclohexanol obtenido en el paso previo se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (1.5 L), y a este sistema bifásico se agregó cloroformato de bencilo (358.2 g. 2.1 mol) lentamente a 0°C. Después de completar la adición, la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante otra hora. Después, la fase orgánica se separó y evaporó. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-30% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (400 g, 1.18 mol, 59% rendimiento para dos pasos). Ambos pasos fueron

repetidos, para dar un total de 800 g de ((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo bencílico.

((1r,4r)-4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)ciclohexil)carbamato de bencilo bencílico. A una solución de ((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-carbamato de bencilo bencílico (400 g, 1.18 mol) en cloroformo (2 L) se agregó una solución 50% acuosa de ácido fluorobórico (20 mL), y un chorro de diazotrifluoroetano (preparado frescamente al mezclar clorhidrato de trifluoroetanoamina (1.6 kg, 11.8 mol) y $NaNO_2$ (814 g, 11.8 mol) en agua (3 L) y después burbujeándolo en la solución de reacción anterior). La reacción fue monitoreada por TLC, y después de completar, se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (300 mL). La capa de cloroformo se separó, concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna (0-10% acetato de etilo en hexanos) para dar ((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexil)carbamato de bencilo bencílico (192 g, 0.456 mol, 38% rendimiento). Esta reacción fue repetida, y se obtuvo otra carga de ((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)carbamato de bencilo bencílico (185 g, 0.439 mol).

(1r,4r)-4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)ciclohexanamina. A una solución de ((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)carbamato de bencilo bencílico (377 g, 0.89 mol) en acetato de etilo (2 L) se agregó 20% hidróxido de paladio en carbono (50 g), y la mezcla fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno de 55 psi durante 24 horas a temperatura ambiente. El catalizador fue eliminado por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 2N ácido clorhídrico (1.5 L) y la solución se lavó con éter metilo t-butílico (300 mL x 5). Se agregó carbonato de potasio sólido para ajustar el pH a más de 10. El producto fue extraído en diclorometano (500 mL x 5). Las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (10-30% metanol en dicloro-metano) para dar (1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexanamina (115 g, 0.584 mol, 66% rendimiento): ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 4.01 (q, J= 8.8 Hz, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 1.94 – 1.92 (m, 2H), 1.75 – 1.72 (m, 2H), 1.24 – 1.15 (m, 2H), 1.08 – 0.97 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 198.2 $[M+1]^+$.

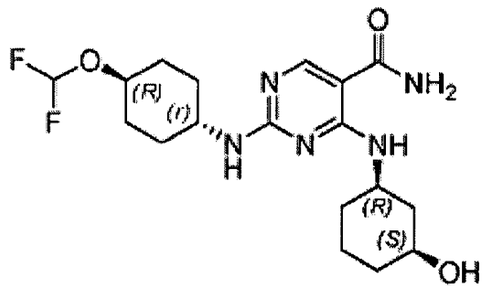
Usando el intermediario anterior, se mostró que el material obtenido como PICO 1 correspondió a 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, mientras el material

obtenido como PICO 2 correspondió a 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida.

PICO 1: 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.90 (d, *J*=6.25 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.46 – 7.52 (m, 1H), 7.07 – 7.17 (m, 1H), 6.91 (dd, *J*=8.59, 2.73 Hz, 1H), 4.60 – 4.76 (m, 1H), 4.02 (q, *J*=9.63 Hz, 2H), 3.39 – 3.96 (m, 4H), 0.92 – 2.24 (m, 16H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -76.47 – 72.01 (m, 3F). MS (ESI): *m/z* 432.0 $[M+H]^+$.

PICO 2: 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.90 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.79 – 7.50 (m, 2H), 4.64 (br. s., 1H), 4.00 – 4.12 (m, 2H), 3.42 (d, *J*=4.69 Hz, 4H), 0.91 – 2.25 (m, 16H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -73.63 (t, *J*=9.47 Hz, 3F). MS (ESI): *m/z* 432.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14: 2-((1r,4R)-4-(Difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 2-Cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxilato de metilo. A una solución de agitación de 2,4-dicloro-pirimidina-5-carboxilato de metilo (4.00 g, 19.32 mmol) en THF (85 mL) se agregó DIEA (3.37 mL, 19.32 mmol). La mezcla resultante se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Una solución de (1S,3R)-3-aminociclohexanol (2.448 g, 21.25 mol; preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)) en 40 mL

THF se agregó a dicha velocidad que la temperatura permaneció a -78°C. La mezcla resultante fue agitada a -78°C durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se concentró a sequedad y se diluyó con 200 mL acetato de etilo y 75 mL de una mezcla 1:1 de agua y una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 100 mL acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con 50 mL de una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró a un aceite que se solidificó al reposar. El sólido fue titulado con éter dietílico (5 mL), filtrado, enjuagado con éter dietílico (5 mL) y se secó al vacío para dar 2-cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxilato de metilo (3.7 g, 12.95 mmol, 67% rendimiento) que se usó sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 286.0 $[M+H]^+$.

B. (1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexanol. Se suspendió clorhidrato de trans-4-aminociclohexanol (25 g, 217 mmol) en acetonitrilo (500 mL). Se agregó bromuro de bencilo (54.2 mL, 456 mmol) y carbonato de potasio (120 g, 868 mmol) a la suspensión y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un émbolo de celita y el émbolo fue lavado por completo con aceto-nitrilo. El filtrado se condensó para dar un sólido blanco. Los sólidos crudos se purificaron por cromatografía de gel de sílice (0-60% acetato de etilo en hexanos). Se combinaron y concentraron fracciones que contienen producto puro para dar (1r,4r)-4-(dibencilamino)ciclohexanol (25 g, 85 mmol, 39.0% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.26 – 7.36 (m, 8H), 7.16 – 7.22 (m, 2H), 4.43 (d, J=4.69 Hz, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.27 – 3.33 (m, 1H), 2.28 – 2.40 (m, 1H), 1.69 – 1.88 (m, 4H), 1.40 (qd, J=12.56, 2.93 Hz, 2H), 0.89 – 1.05 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 296.3 $[M+H]^+$.

C. (1r,4r)-N,N-Dibencil-4-(difluorometoxi)ciclohexanamina. (1r,4r)-4-(Dibencilamino)ciclohexanol (5 g, 16.93 mmol) y yoduro de cobre(I) (0.645 g, 3.39 mmol) se disolvieron en 170 mL acetonitrilo y se calentaron a 45°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se agregó una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (3.50 mL, 33.9 mmol) en 30 mL acetonitrilo en 10 minutos. Una vez completa la adición, la mezcla fue agitada a 45°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Una porción adicional de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (2.86 mL, 27.7 mmol) reactivo en 30 mL acetonitrilo entonces se agregó en 10 minutos. La mezcla de reacción fue agitada durante una

hora adicional a 45ºC bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces se eliminaron componentes volátiles vía evaporación y el residuo se diluyó con 175 mL acetato de etilo y 75 mL de una mezcla 1:1 de agua y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla bifásica resultante conteniendo sólidos se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio sinterizado. Las capas filtradas se separaron y la capa acuosa fue extraída con 50 mL acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con 50 mL de una mezcla 1:1 de cloruro de sodio saturado y agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y concentraron a un aceite. El aceite crudo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (0-30% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron para dar (1r,4r)-N,N-dibencil-4-(difluorometoxi)ciclohexanamina (3.12 g, 9.03 mmol, 53.4% rendimiento) como un aceite que se solidificó como un sólido blanco crudo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.26 – 7.38 (m, 8H), 7.17 – 7.23 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.97 (t, J=4.49 Hz, 1H), 3.57 (s 4H), 2.36 – 2.47 (m, 1H), 1.98 (d, J=10.54 Hz, 2H), 1.83 (d, J=12.10 Hz, 2H), 1.49 (d, J=12.89 Hz, 2H), 1.22 (d, J=12.49 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) d ppm -79.28 (d, *J*=73.00 Hz, 2F). MS (ESI): *m/z* 346.1 $[M+1]^+$.

D. (1r,4r)-4-(Difluorometoxi)ciclohexanamina. Se agregó (1r,4r)-N,N-dibencil-4-(trifluorometoxi)ciclohexanamina (1.6 g, 4.63 mmol) se disolvió en etanol (23 mL) en un frasco agitador Parr y 20% en peso de hidróxido de paladio sobre carbón (0.650 g, 0.926 mmol). El contenedor fue evacuado, colocado en un aparato agitador Parr, y agitado bajo una atmósfera de hidrógeno 50 psi durante la noche. El hidróxido de paladio fue eliminado por filtración a través de un lecho pre-humedecido (con etanol) de celita. La torta de filtro se enjuagó bien con etanol. El filtrado se concentró a un aceite que se disolvió en 100 mL acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a un aceite que se solidificó, produciendo (1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexanamina (0.621 g, 3.76 mmol, 81% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 6.46 – 6.93 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.52 – 2.59 (m, 1H), 1.84 – 1.95 (m, 2H), 1.68 – 1.79 (m, 2H), 1.29 – 1.43 (m, 2H), 1.01 – 1.14 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -78.93 (d, *J*=91.00 Hz, 2F). MS (ESI): *m/z* 166.2 $[M+1]^+$.

E. 2-((1r,4R)-4-(Difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxilato de metilo. A una mezcla de agitación de 2-cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxilato

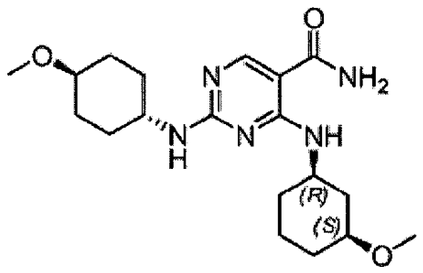
de metilo (300 mg, 1.050 mmol) y (1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexanamina (260 mg, 1.575 mmol) en DMSO (5 mL) se agregó DIEA (0.550 mL, 3.15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción cruda se concentró y después purificó por cromatografía de gel de sílice (0-60% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron para dar 2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxilato de metilo (165 mg, 0.398 mmol, 37.9% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.37 – 8.49 (m, 1H), 8.06 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 7.22 – 7.55 (m, 1H), 6.49 – 6.94 (m, 1H), 4.67 – 4.76 (m, 1H), 3.75 – 4.10 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.43 – 3.69 (m, 2H), 1.63 – 2.24 (m, 8H), 1.08 – 1.54 (m, 8H). MS (ESI): *m/z* 415.5 $[M+1]^+$.

F. Ácido 2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxílico. A una solución de agitación de 2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil-amino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxilato de metilo (170 mg, 0.410 mmol) en metanol (10 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 3.075 mL, 3.075 mmol) en una porción. La mezcla resultante se dejó agitar a 50°C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró para eliminar metanol, se diluyó con agua adicional (10 mL), y se agregó lentamente una solución acuosa de ácido cítrico (2M, 4.10 mL, 8.20 mmol). El precipitado resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró, y los sólidos entonces se lavaron con agua. Los sólidos se secaron al vacío para dar ácido 2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxílico (117 mg, 0.292 mmol, 71.2% rendimiento) como un sólido que se usó sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 401.5 $[M+1]^+$.

G. 2-((1r,4R)-4-(Difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una suspensión de agitación de ácido 2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclo-hexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxílico (117 mg, 0.292 mmol) y HATU (167 mg, 0.438 mmol) en DMF (2 mL) se agregó cloruro de amonio (78 mg, 1.461 mmol) y DIEA (0.255 mL, 1.461 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró para eliminar los componentes volátiles y después se purificaron por cromatografía de gel de sílice (10-90% acetato de etilo (conteniendo 10% metanol saturado de amoniaco) en hexanos). Las fracciones de producto se combinaron y

concentraron para dar 2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida (35.3 mg, 0.088 mmol, 30.2% rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.90 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.50 – 7.14 (m, 2H), 4.64 (br. s., 1H), 3.42 – 4.11 (m, 4H), 0.87 – 2.23 (m, 16H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -78.98 (d, *J*=110.82 Hz, 2F). MS (ESI): *m/z* 400.5 $[M+1]^+$.

Ejemplo 15: 4-((1R,3S)-3-Metoxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. (1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilcarbamato de ter-butilo. A una solución de agitación de (1S,3R)-3-aminociclohexanol (1.0 g, 8.68 mmol; preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)) en dioxano (8.04 mL) se agregó di-ter-butil-dicarbonato (2.369 g, 10.85 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró, se agregó cloruro de sodio (0.507 g, 8.68 mmol), y la solución resultante se diluyó con agua (20 mL) y hexanos (20 mL). La suspensión fue agitada vigorosamente durante 20 minutos, después se filtró y los sólidos se enjuagaron con hexanos y se secaron al vacío para dar (1R,3S)-3-hidroxiciclohexilcarbamato de ter-butilo (1.7836 g, 8.28 mmol, 95% rendimiento) como un sólido blanco crudo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 6.74 (d, *J*=8.20 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=4.29 Hz, 1H), 3.35 – 3.43 (m, 1H), 3.11 – 3.27 (m, 1H), 1.90 (d, *J*=11.32 Hz, 1H), 1.68 – 1.78 (m, 1H), 1.63 (d, *J*=3.12 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.87 – 1.23 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 216.3 $[M+1]^+$.

B. (1R,3S)-3-Metoxiciclohexilcarbamato de ter-butilo. A una solución de (1R,3S)-3-hidroxiciclohexilcarbamato de ter-butilo (1.78 g, 8.27 mmol) en THF anhidro (8 mL) se agregó hidrato de sodio (0.230 g, 9.09 mmol) en porciones bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Una solución de yodometano (0.824 mL, 13.23 mmol) en THF anhidro (4 mL) se agregó en forma de gotas a la mezcla a 0°C y la mezcla resultante fue

agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla cruda fue extinguida con agua (50 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío, y después se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-50% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar (1R,3S)-3-metoxi-ciclohexilcarbamato de ter-butilo (1.0686 g, 4.66 mmol, 56.4% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 230.5 $[M+1]^+$.

C. Trifluoroacetato de (1R,3S)-3-metoxiciclohexanamina. A una solución de (1R,3S)-3-metoxiciclohexilcarbamato de ter-butilo (1.0686 g, 4.66 mmol) en DCM anhidro (18.64 mL) se agregó TFA (3.59 mL, 46.6 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eso, los solventes fueron eliminados al vacío, y el residuo resultante fue titulado con éter etílico (2 x 50 mL) para dar trifluoroacetato de (1R,3S)-3-metoxiciclo-hexanamina (1.133 g, 4.66 mmol, 100% rendimiento) como un sólido blanco. El producto crudo se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

D. 4-((1R,3S)-3-Metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxilato de etilo. A una solución de agitación de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (1.084 g, 4.66 mmol) y trifluoroacetato de (1R,3S)-3-metoxiciclohexanamina (1.133 g, 4.66 mmol) en etanol (18.63 mL) se agregó DIEA (2.434 mL, 13.97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 17 horas. La reacción fue eliminada de calor, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-25% acetato de etilo en hexanos) para dar 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (1.4284 g, 4.39 mmol, 94% rendimiento) como un aceite claro. MS (ESI): *m/z* 326.2 $[M+1]^+$.

E. Ácido 4-((1R,3S)-3-Metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxílico. A una solución de agitación de 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (1.4284 g, 4.39 mmol) en etanol (12.54 mL) se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso (1N, 8.78 mL, 8.78 mmol) y la mezcla fue agitada durante 2 horas. La reacción se concentró, diluyó con agua (50 mL), y después se neutralizó al agitar con solución de ácido cítrico acuoso (2M, 5.49 mL, 10.97 mmol). El precipitado se filtró, después se lavó con agua (2 x 50 mL) y se secó para dar ácido 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (1.1679 g, 3.93 mmol, 89% rendimiento) como un

sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 13.22 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=7.03 Mz, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.07 – 4.24 (m, 1H), 3.29 – 3.33 (m, 1H), 3.26 (s, H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (d, *J*=12.10 Hz, 1H), 1.63 – 1.88 (m, 3H), 1.21 – 1.48 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 298.1 $[M+1]^+$.

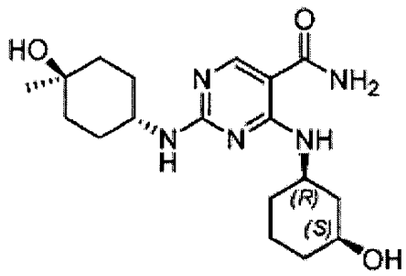
F. 4-((1R,3S)-3-Metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxamida. Ácido 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexil-amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (1.1662 g, 3.92 mmol) y HATU (2.237 g, 5.88 mmol) se agitaron en DMF (7.84 mL) durante 5 minutos a temperatura ambiente, después se agregó cloruro de amonio (1.049 g, 19.61 mmol) y DIEA (19.61 (mmol) al mismo tiempo agitando. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El DMF residual fue eliminado al suspender el residuo oleoso en 100 mL de agua y 100 mL hexanos. La suspensión bifásica fue agitada vigorosamente durante 30 minutos, se filtró y lavó con hexanos para dar 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (1.1081 g, 3.74 mmol, 95% rendimiento) como un sólido blanco crudo. MS (ESI): *m/z* 397.2 $[M+1]^+$.

G. 4-((1R,3S)-3-Metoxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida. A una solución de 4-((1R,3S)-3-metoxi-ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (1.1081 g, 3.74 mmol) en DCM (18.69 mL) y acetona (18.69 mL) a temperatura ambiente se agregó mCPBA (1.676 g, 7.48 mmol) en cinco cargas sobre 2 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción cruda se agregó 10% solución de tiosulfato de sodio acuoso (35 mL) y la mezcla fue agitada durante 5 minutos antes de evaporación de los solventes volátiles. El material fue dividido entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica entonces se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y después salmuera. Las capas acuosas orgánicas entonces se lavaron con acetato de etilo (3 veces), se combinaron capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y condensaron. Después de secar al vacío, 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metil-sulfonil)pirimidina-5-carboxamida (0.9887 g, 3.01 mmol, 81% rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 329.3 $[M+1]^+$.

H. 4-((1R,3S)-3-Metoxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 4-

((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (0.3 g, 0.914 mmol) y (1r,4r)-4-metoxiciclo-hexanamina (0.236 g, 1.827 mmol) en DMSO (0.914 mL) se agregó DIEA (0.637 mL, 3.65 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 17 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró y después purificó por cromatografía de gel de sílice (0-10% metanol en acetato de etilo). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (0.155 g, 0.411 mmol, 44.9% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.95 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.01 – 7.17 (m, 1H), 6.76 – 6.88 (m, 1H), 3.51 – 4.07 (m, 2H), 2.97 – 3.29 (m, 8H), 1.63 – 2.42 (m, 8H), 0.98 – 1.39 (m, 9H); MS (ESI): *m/z* 378.4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 16: 2-((1r,4R)-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. Clorhidrato de (1r,4r)-4-amino-1-metilciclohexanol. Una solución de (1r,4r)-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (15.3 g, 49.4 mmol; preparado como se describe en publicación de solicitud internacional de PCT WO 2010/027500) en metanol (137 mL) y acetato de etilo (137 mL) en un recipiente de 500 mL Parr se desgasó al burbujear nitrógeno a través de la solución por 5 minutos. A la solución se agregó hidróxido de paladio en carbono (6.94 g, 4.94 mmol) y el recipiente fue colocado en un agitador Parr por 6 días a 3 atm hidrógeno. El recipiente fue eliminado del agitador Parr y después la suspensión se filtró a través de celita. El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en 50 mL metanol, acidificó con solución de ácido clorhídrico acuoso (6 M, 9.06 mL, 54.4 mmol) y se concentró para dar clorhidrato de (1r,4r)-4-amino-1-metilciclohexanol (8.31 g, 50.2 mmol, 101% rendimiento) como un sólido blanco crudo, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

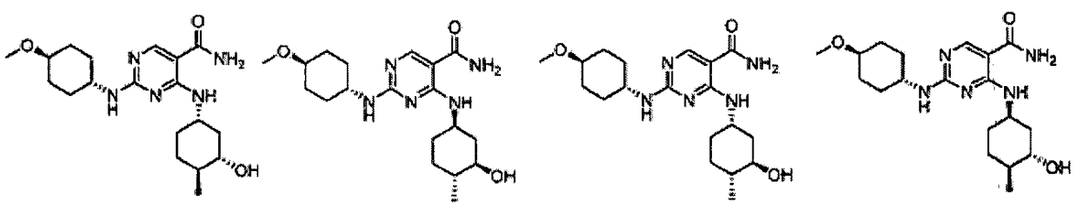
B. (1r,4r)-4-Hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo. A una solución de agitación de clorhidrato de (1r,4r)-4-amino-1-metil-ciclohexanol (8.31

g, 50.2 mmol) en una solución de hidróxido de sodio acuoso (1N, 100 mL, 100 mmol) se agregó di-ter-butil-dicarbonato (13.68 g, 62.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y después purificó por cromatografía de gel de sílice (0-100% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron. El material contuvo ~50% producto deseado como se muestra por LCMS, de modo que el material se purificó dos veces en gel de sílice, usando 0-50% acetato de etilo en hexanos como la fase móvil. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar (1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo (2.2 g, 9.59 mmol, 19.13% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 230.5 $[M+1]^+$.

C. Trifluoroacetato de (1r,4r)-4-amino-1-metilciclohexanol. A una solución de agitación de (1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil-carbamato de ter-butilo (2.04 g, 8.90 mmol) en DCM (44 mL) se agregó TFA (13.71 mL, 178 mmol) y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 22 horas. La reacción se concentró, el residuo se trituró dos veces con éter etílico para dar trifluoroacetato de (1r,4r)-4-amino-1-metilciclohexanol (2.106 g, 8.66 mmol, 97% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.73 (br. s., 3H), 4.39 (br. s., 1H), 3.05 (d, *J*=3.51 Hz, 1H), 1.27 – 1.97 (m, 8H), 1.11 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 130.2 $[M+1]^+$.

D. 2-((1r,4R)-2-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (0.432 g, 1.374 mmol; síntesis descrita en la presente) y trifluoroacetato de (1r,4r)-4-amino-1-metilciclohexanol (0.435 g, 1.786 mmol) en dioxano (2.75 mL) se agregó DIEA (0.718 mL, 4.12 mmol) y la solución resultante fue agitada a 110ºC durante 23 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró y el residuo se purificó por HPLC (20-100% metanol en agua). Las fracciones de producto se combinaron, concentraron y el residuo se trituró con acetonitrilo. El precipitado resultante fue recolectado para dar 2-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida (0.0483 g, 0.133 mmol, 9.67% rendimiento) como un sólido blanco crudo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.91 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.56 – 7.26 (m, 1H), 3.39 – 4.78 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 0.66 – 2.25 (m, 19H); MS (ESI): *m/z* 364.5 $[M+1]^+$.

Ejemplo 17: 4-((1S,3S,4S)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida; 4-((1S,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida; 4-((1R,3S,4S)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida



A. 2-((1s,4s)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)isoindolina-1,3-diona. A una solución de agitación de (1s,4s)-4-amino-1-metilciclo-hexanol (10 g, 77 mmol; preparado como se describe en la publicación de solicitud internacional de PCT WO2010/027500) y carbonato de potasio (18.72 g, 135 mmol) en agua (155 mL) 0°C se agregó N-carbetoxiftalimida (18.66 g, 85 mmol) y la solución fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión fina se filtró, resuspendió en 100 mL agua, y se volvió a filtrar para dar 2-((1r,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)isoindolina-1,3-diona (11.413 g, 44.0 mmol, 56.9% rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.79 – 7.88 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.51 – 2.56 (m, 1H), 2.44 – 2.49 (m, 1H), 1.56 – 1.70 (m, 2H), 1.33 – 1.47 (m, 4H), 1.13 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 260.5 $[M+1]^+$.

B. 2-(4-Metilciclohex-3-enil)isoindolina-1,3-diona. 2-((1s,4s)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)isoindolina-1,3-diona (4.6568 g, 17.96 mmol) y sulfato de hidrógeno de potasio (4.89 g, 35.9 mmol) se combinaron y calentaron a 140°C durante 20 minutos. No se observó reacción, así que se agregó agua (11.22 mL) y ácido sulfúrico (7.66 mL, 144 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. La suspensión cruda se enfrió a temperatura ambiente y vertió en 200 mL hielo triturado/agua, se agitó vigorosamente durante 30 minutos, después se filtró

para dar el producto crudo como un sólido blanco. El sólido blanco fue purificado por cromatografía de gel de sílice (0-10% acetato de etilo en hexanos), y las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 2-(4-metilciclohex-3-enil)isoindolina-1,3-diona (3.33 g, 13.80 mmol, 77% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 242.0 $[M+1]^+$.

C. 4-Metilciclohex-3-enamina. A una suspensión de agitación de 2-(4-metilciclohex-3-enil)isoindolina-1,3-diona (5.24 g, 21.72 mmol) en metanol (163 mL) y DCM (54.3 mL) se agregó hidrato de hidracina (3.69 mL, 76 mmol) y la reacción fue agitada durante 15 horas. A la suspensión cruda se agregó 400 mL de agua, y la mezcla fue agitada durante 10 minutos, después extraída con DCM (4 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio después se concentraron para dar 4-metilciclohex-3-enamina (2.415 g, 21.72 mmol, 100% rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.91 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.56 – 7.26 (m, 1H), 3.39 – 4.78 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 0.66 – 2.25 (m, 19H); MS (ESI): *m/z* 112.2 $[M+1]^+$.

D. 4-Metilciclohex-3-enilcarbamato de ter-butilo. A una solución de agitación de 4-metilciclohex-3-enamina (2.415 g, 21.72 mmol) y TEA (3.33 mL, 23.89 mmol) en DCM (43.4 mL) a 0°C se agregó di-ter-butil-dicarbonato (7.11 g, 32.6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se concentró después purificó por cromatografía de gel de sílice (0-10% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 4-metilciclohex-3-enilcarbamato de ter-butilo (1.65 g, 7.81 mmol, 36.0% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 6.72 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 3.35 – 3.49 (m, 1H), 1.66 – 2.22 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.38 (s, 10H); MS (ESI): *m/z* 212.4 $[M+1]^+$.

E. 3-Hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo. A una solución de agitación de 4-metilciclohex-3-enilcarbamato de ter-butilo (1.5844 g, 7.50 mmol) en THF (94 mL) a 0°C se agregó 1M borano THF complejo (33.7 mL, 33.7 mmol). La solución fue agitada a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se extinguió muy lentamente con agua (40.5 mL, 2249 mmol), se diluyó con etanol (39.8 mL, 682 mmol) y se basificó con solución de hidróxido de sodio acuoso (5N, 37.5 mL, 187 mmol). A la mezcla bifásica de agitación se agregó lentamente peróxido de hidrógeno (38.3 mL, 375 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 45°C durante 20 horas. La reacción cruda fue extinguida con solución de sulfato de sodio acuoso saturado (70 mL) y se extrajo

con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-100% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar una mezcla de cuatro isómeros de 3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo (relación trans entre porciones de 3-hidroxi y 4-metilo) (0.9608 g, 4.19 mmol, 55.9% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 6.60 – 6.85 (m, 1H), 4.29 – 4.58 (m, 1H), 3.35 – 3.80 (m, 1H), 2.81 – 3.28 (m, 1H), 1.20 – 1.96 (m, 14H), 0.79 – 1.14 (m, 5H); MS (ESI): *m/z* 230.5 $[M+1]^+$.

F. Clorhidrato de 5-amino-(trans)-2-metilciclohexanol. Para agitar vigorosamente metanol (10.47 mL) a 0°C se agregó cloruro de acetilo (0.893 mL, 12.57 mmol). La solución fue agitada durante 30 minutos, después se agregó 3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo (0.9608 g, 4.19 mmol) y la agitación continuó por 22 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se concentró, y el residuo se tituló con éter dietílico (2 x 50 mL) para dar clorhidrato de 5-amino-(trans)-2-metilciclohexanol (0.694 g, 4.19 mmol, 100% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 112.2 $[M+1]^+$.

G. 2-(trans-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (1.24 g, 4.18 mmol; síntesis descrita en la presente) en NMP (12.30 mL) a 0°C se agregó mCPBA (0.938 g, 4.18 mmol) en forma de porción y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora, al mismo tiempo alcanzando temperatura ambiente lentamente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (120 mL), se agitó durante 10 minutos y los sólidos resultantes fueron eliminados por filtración. El filtrado se concentró al vacío a menos de 30°C para dar 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (1.307 g, 4.18 mmol, 100% rendimiento) como una suspensión blanca en NMP (~10 mL). Esta suspensión cruda se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* 313.5 $[M+1]^+$.

H. 4-((1S,3S,4S)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida, 4-((1S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metil-ciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida, 4-((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-

carboxamida. A la mezcla de reacción cruda de (2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (1.31 g, 4.19 mmol) en NMP (10 mL) se agregó clorhidrato de 5-amino-(trans)-2-metilciclohexanol crudo (0.695 g, 4.19 mmol) como una solución en NMP (15.00 mL). A la suspensión se agregó DIEA (3.65 mL, 20.97 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 46 horas. El NMP fue eliminado por evaporación a 70°C, el residuo se diluyó con DCM y se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-15% metanol en DCM). Las fracciones de producto se combinaron, concentraron y después volvieron a purificar por cromatografía de gel de sílice (0-10% metanol en DCM). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar una mezcla de cuatro productos (dos diaestereoisómeros y sus enantiómeros correspondientes (1.665 g). NMR de mezcla: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.35 (d, *J*=5.45 Hz, 1H), 4.50 – 4.71 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 3.53 – 3.69 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.03 – 3.19 (m, 2H), 1.77 – 2.09 (m, 5H), 1.65 (br. s., 1H), 1.07 – 1.39 (m, 13H), 0.94 (d, *J*=6.49 Hz, 3H); MS (ESI): *m/z* 378.0 $[M+1]^+$. El material crudo se separó por SFC quiral usando una columna AD-H para dar 4 compuestos marcados PICO 1 a PICO 4, con PICO 1 siendo el primero compuesto de elución y PICO 4 siendo el último compuesto de elución. Se determinó la estereoquímica de Picos 1 a 4 por métodos conocidos a un experto en la técnica.

PICO 1: 4-((1S,3S,4S)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. 0.3482 g, 0.922 mmol, 22% rendimiento. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.88 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.07 (d, *J*=7.03 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=5.08Hz, 1H), 4.10 (q, *J*=5.08 Hz, 1H), 3.51 – 3.92 (m, 1H), 3.44 (dd, *J*=7.03, 5.08 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (d, *J*=5.47 Hz, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 2.98 (br. s., 1H), 2.55 (d, *J*=7.03 Hz, 1H), 1.77 – 2.23 (m, 5H), 1.66 (d, *J*=12.49 Hz, 1H), 1.04 – 1.35 (m, 6H), 0.94 (d, *J*=5.86 Hz, 3H).

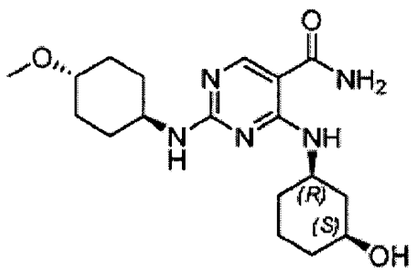
PICO 2: 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. 0.4146 g, 1.098 mmol, 26.2% rendimiento. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.88 (d, *J*=6.25 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.07 (d, *J*=7.03 Hz, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.50 – 3.67 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.17 (br. s., 2H), 3.03 – 3.13 (m, 1H), 2.94 – 3.02 (m, 1H), 2.89 (q, *J*=7.16 Hz, 4H), 1.60 – 2.22 (m, 4H), 0.87 – 1.37 (m, 13H).

PICO 3: 4-((1S,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. 0.3145 g, 0.833 mmol,

19.9% rendimiento. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.25 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 7.05 (d, *J*=6.64 Hz, 1H), 6.76 – 6.92 (m, 1H), 4.53 (d, *J*=3.90 Hz, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 4.03 – 4.17 (m, 1H), 3.52 – 3.84 (m, 1H), 3.40 – 3.50 (m, 1H), 3.13 – 3.26 (m, 4H), 3.00 – 3.12 (m, 1H), 1.77 – 2.12 (m, 5H), 1.10 – 1.69 (m, 9H), 0.94 (d, *J*=6.64 Hz, 3H).

PICO 4: 4-((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. 0.4715 g, 1.249 mmol, 29.8% rendimiento. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.46 – 9.75 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.60 – 3.79 (m, 1H), 3.23 (s, 4H), 3.00 – 3.15 (m, 1H), 2.87 – 2.99 (m, 1H), 1.75 – 2.06 (m, 5H), 1.06 – 1.73 (m, 11H), 0.94 (d, *J*=6.25 Hz, 3H).

Ejemplo 18: 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 2-Ciclohex-2-enilisoindol-1,3-diona. A una solución de 3-bromociclohexano (500 g, 3.12 mmol) en DMF (2000 mL) se agregó ftalimida de potasio (580 g, 3.12 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar 2-ciclohex-2-enilisoindol-1,3-diona (520 g, 2.30 mol) como un sólido gris.

B. 2-(2-Bromo-3-hidroxiciclohexil)isoindol-1,3-diona. 2-Ciclohex-2-enilisoindol-1,3-diona (520 g, 2.30 mol) y *N*-bromo-succinimida (416 g, 2.35 mol) se mezclaron en un co-solvente de cloroformo (3000 mL) y etanol (120 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. Cuando HPLC mostró el material de partida fue consumido, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, que se diluyó con solución de clorhidrato (450 mL, 2.0 mol) y THF (2000 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas.

La mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo fue lavado con etanol (2 veces) para dar 2-(2-bromo-3-hidroxiciclohexil)isoindol-1,3-diona (400 g, 1.23 mol) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 7.87 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).

C. 2-(3-Hidroxiciclohexil)-isoindol-1,3-diona. Se agregó hidrato de tri-*n*-butilestaño (430 g, 1.48 mol) a una solución agitada de 2-(2-bromo-3-hidroxiciclohexil)-isoindol-1,3-diona (400 g, 1.23 mol) y 2,2′-azobis(2-metilpropionitrilo) (20 g) en tolueno (4000 mL) y metanol (400 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 64 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se lavó con éter de petróleo y acetato de etilo (1:1) para dar 2-(3-hidroxiciclohexil)-isoindol-1,3-diona (240 g, 0.98 mol) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 7.82 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.68 (t, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.31 (m, 1H).

D. (1*S*,3*R*)-2-(3-Hidroxiciclohexil)-isoindol-1,3-diona y éster de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-ciclohexilo de ácido acético (1*R*,3*S*). Una solución de 2-(3-hidroxiciclohexil)-isoindol-1,3-diona (240 g, 0.98 mol) y Lipase B (87 g) en THF (3000 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1~2 horas. Después se agregó éster vinílico de ácido acético (252 g, 2.88 mol) a la solución, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3~5 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) para dar (1*S*,3*R*)-2-(3-hidroxiciclohexil)-isoindol-1,3-diona (*Rj*=0.6, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1, 90 g, 0.37 mol, rendimiento: 39%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 7.82 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.31 (m, 1H).

Éster de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-ciclohexilo de ácido acético (1*R*,3*S*) (*Rj*=0.2, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1, 110 g, 0.38 mol, rendimiento: 39%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 7.83 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.07 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.46 (m, 1H).

E. (1*S*,3*R*)-3-Aminociclohexanol. A una solución de (1*S*,3*R*)-2-(3-hidroxiciclohexil)-isoindol-1,3-diona (90 g, 0.37 mol) en etanol (1500 mL) se agregó

hidracina (90 g, 1.8 mol), y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar (1*S*,3*R*)-3-aminociclo-hexanol (25 g, 0.21 mmol) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 3.54 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.06 (m, 2H).

F. 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxilato de etilo. A una solución de agitación de 4-cloro-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxilato de etilo (4.38 g, 18.82 mmol) y (1S,3R)-3-aminociclohexanol (2.276 g, 19.76 mmol) en etanol (75 ml) se agregó DIEA (4.93 ml, 28.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas, fue eliminado de calor y se concentró, después purificó por cromatografía de gel de sílice (20-100% acetato de etilo/hexano). Las fracciones de producto deseado se combinaron y concentraron para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxilato de etilo (5 g, 16.06 mmol, 85% rendimiento) como una espuma blanca. MS (ESI): *m/z* 312.1 $[M+1]^+$.

G. Ácido 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxílico. A una solución de agitación de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxilato de etilo (5 g, 16.06 mmol) en etanol (50 ml) se agregó 2M hidróxido de sodio (20 ml, 40.0 mmol). Continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de ácido cítrico saturado. El precipitado resultante se filtró y secó para dar ácido 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (4.5 g, 15.88 mmol, 99% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 13.21 (br. s., 1H), 8.44 – 8.54 (m, 2H), 4.74 (d, J=3.90 Hz, 1H), 3.97 – 4.12 (m, 1H), 3.56 (d, J=3.12 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05 – 2.16 (m, 1H), 1.84 (d, J=10.15 Hz, 1H), 1.65 – 1.80 (m, 2H), 1.11 – 1.36 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 284.1 $[M+1]^+$.

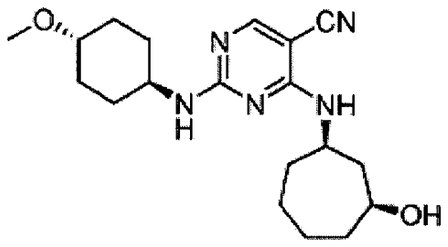
H. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxamida. Se disolvió ácido 4-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (4.5 g, 15.88 mmol) y HATU (9.06 g, 23.82 mmol) se disolvieron en DMF (75 ml) y se dejó agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente antes de agregar cloruro de amonio (4.25 g, 79 mmol) y DIEA (13.87 ml, 79 mmol). La reacción se hizo amarilla al añadir la base. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora después dividida entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera antes de secar sobre sulfato

de sodio, filtrando, y concentrando para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metil-tio)pirimidina-5-carboxamida (4.19 g, 14.84 mmol, 93% rendimiento) como un sólido blanco crudo. MS (ESI): *m/z* 283.2 $[M+1]^+$.

I. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida. A una suspensión de agitación de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (302 mg, 1.070 mmol) en DCM (10 ml) y acetona (10 mL) se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (479 mg, 2.139 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1.5 hora. La mezcla de reacción cruda se extinguió por adición de 10 mL de 10% solución de tiosulfato de sodio, agitada durante 5 minutos, después se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Las capas acuosas combinadas fueron extraídas con acetato de etilo (3x50mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (259 mg, 0.824 mmol, 77% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 315.2 $[M+1]^+$.

J. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (0.178 g, 0.566 mmol) y (1r,4r)-4-metoxi-ciclohexanamina (0.146 g, 1.132 mmol) en DMSO (1.132 ml) se agregó DIEA (0.395 ml, 2.265 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 17 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (0-15% metanol/acetato de etilo). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida (0.08 g, 0.220 mmol, 38.9% rendimiento) como un sólido bronceado claro. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 8.29 (s, 1H), 3.99 – 4.04 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.50 – 3.63 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.92 – 2.12 (m, 6H), 1.83 – 1.87 (m, 1H), 1.19 – 1.41 (m, 8H). MS (ESI): *m/z* 364.6 $[M+1]^+$.

Ejemplo 19: 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo



A. 4-Cloro-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo. (1r,4r)-4-Metoxiciclohexanamina (6.37 g, 49.3 mmol), 2,4-dicloropirimidina-5-carbonitrilo (6 g, 34.5 mmol) y DIEA (9.03 mL, 51.7 mmol) se mezclaron en THF (180 mL) a -10°C (baño de hielo de sal) y se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. La mezcla de reacción fue agitada más durante la noche mientras la temperatura subió a temperatura ambiente lentamente. El análisis de la mezcla de reacción por LC/MS mostró formación de los productos con la relación de aproximadamente 3:7. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente secador fue eliminado por filtración y la solución fue concentrada. La mezcla cruda resultante se purificó por cromatografía instantánea (0-20% acetato de etilo en hexanos) para dar 4-cloro-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (5.79 g, 21.71 mmol, 62.9% rendimiento; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.74 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.60 – 8.72 (m, 1H), 3.58 – 3.80 (m, 1H), 3.18 (d, *J*=2.0 Hz, 3H), 2.97 – 3.12 (m, 1H), 1.96 (d, *J*=10.9 Hz, 2H), 1.83 (d, *J*=10.5 Hz, 2H), 1.21 – 1.39 (m, 2H), 1.06 – 1.22 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* 267.2 $[M+1]^+$ como un sólido blanco y 2-cloro-4-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (2.5 g, 9.37 mmol, 27.2% rendimiento; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.90 (DTD, *J*=11.6, 7.6, 4.1 HZ, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.98 – 3.10 (m, 1H), 1.98 (d, *J*=10.5 Hz, 2H), 1.77 (d, *J*=11.3 Hz, 2H), 1.36 – 1.54 (m, 2H), 1.05 – 1.22 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 267.1 $[M+1]^+$ como un sólido blanco.

La regioquímica de los isómeros separados se confirmó en los siguientes experimentos:

4-Cloro-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (50 mg, 0.187 mmol), diacetoxipaladio (42.1 mg, 0.187 mmol) y formato de amonio (59.1 mg, 0.937 mmol) en metanol (1 mL) fue agitado a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una

almohadilla de celita. La solución resultante se concentró y sometió a cromatografía instantánea (0-15% metanol en DCM) para dar 2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.66 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 3.62 – 3.77 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.99 – 3.12 (m, 1H), 1.90 – 2.02 (m, 2H), 1.84 (d, *J*=10.5 Hz, 2H), 1.21 – 1.37 (m, 2H), 1.06 – 1.21 (m, 2H).

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz; medido a 80°C): δ ppm 8.57 (br. s., 1H), 7.91 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.68 – 3.85 (m, 1H), 3.05 – 3.16 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.92 – 2.05 (m, 2H), 1.87 (d, *J*=10.2 Hz, 2H), 1.26 – 1.41 (m, 2H), 1.11 – 1.26 (m, 2H).

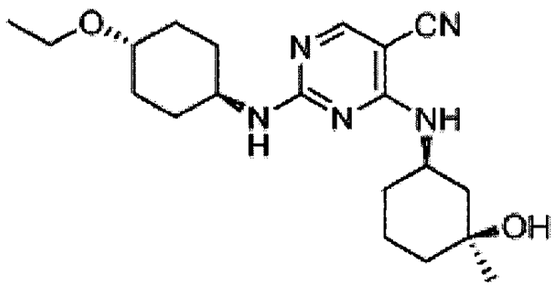
El mismo método descrito antes se aplicó a 2-cloro-4-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo para dar 4-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz; medido a temperatura ambiente): δ ppm 8.56 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.74 – 7.91 (m, 1H), 3.86 – 4.11 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.12 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 1.92 – 2.04 (m, 2H), 1.78 (d, *J*=10.5 Hz, 2H), 1.35 – 1.52 (m, 2H), 1.05 – 1.18 (m, 2H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz; medido a 80°C): δ ppm 8.53 (d, *J*=28.1 Hz, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 3.93 – 4.08 (m, 1H), 3.16 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 1.91 – 2.07 (m, 2H), 1.84 (d, *J*=10.5 Hz, 2H), 1.37 – 1.54 (m, 2H), 1.10 – 1.21 (m, 2H).

B. Clorhidrato de (1S,3R)-3-aminocicloheptanol. Para agitar vigorosamente metanol (60 mL) a 0°C se agregó cloruro de acetilo (5.11 mL, 72.0 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar durante 30 minutos. Se agregó (1R,3S)-3-hidroxiciclohepilcarbamato de ter-butilo (5500 mg, 23.98 mmol; síntesis descrita en la presente) y la mezcla resultante entonces fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a un aceite que fue titulado con éter etílico (100 mL) durante la noche. Los sólidos se filtraron, enjuagaron con éter dietílico, y se secaron bajo presión reducida por algunas horas para dar clorhidrato de (1S,3R)-3-aminocicloheptanol (3780 mg, 22.82 mmol, 95% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.85 (br. s., 3H), 4.69 (d, *J*=7.42 Hz, 1H), 3.64 (t, *J*=8.79 Hz, 1H), 3.07 – 3.21 (m, 1H), 2.05 (d, *J*=12.89 Hz, 1H), 1.69 – 1.94 (m, 2H), 1.28 – 1.68 (m, 7H). MS (ESI): *m/z* 130.1 $[M+1]^+$.

C. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohepilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución de agitación de 4-cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (200 mg, 0.750 mmol) y clorhidrato de (1S,3R)-3-amino-cicloheptanol (186 mg, 1.125 mmol) en

DMF (4 mL) se agregó DIEA (0.458 mL, 2.62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 4 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. DMF fue eliminado bajo presión reducida y el residuo restante se purificó usando cromatografía de gel de sílice (0-50% acetato de etilo + 10% 7N amoniaco en metanol en hexanos) para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-3-carbonitrilo (210 mg, 0.584 mmol, 78% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.07 – 8.23 (m, 1H), 7.06 – 7.61 (m, 2H), 4.49 – 4.63 (m, 1H), 4.00 – 4.27 (m, 1H), 3.55 – 3.82 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.00 – 3.16 (m, 1H), 1.07 – 2.08 (m, 18H). MS (ESI): *m/z* 360.5 $[M+1]^+$.

Ejemplo 20: 2-((1r,4R)-4-Etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo



A. (1r,4r)-4-(Tritilamino)ciclohexanol. A una solución fría (0°C) de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (10 g, 87 mmol) en DCM (250 mL) y TEA (11.2 g, 112 mmol) se agregó cloruro de tritilo (24.2 g, 87 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado para extinguir la reacción y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración al vacío dieron producto crudo, que se purifico por cromatografía de columna de gel de sílice (50% acetato de etilo en DCM) para dar el compuesto del título (24.8 g, 70 mmol, 80% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 243.2 [M-4-aminociclohexanol]$^+$.

B. (1r,4r)-4-Etoxi-*N*-tritilciclohexanamina. A una solución fría (0°C) de (1r,4r)-4-(tritilamino)ciclohexanol (15.0 g, 42 mmol) en DMF (100 mL) se agregó hidrato de sodio (3.4 g, 84 mmol, 60% en aceite mineral) y yoduro de etilo (7.2 g, 46 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó solución de cloruro de amoniaco acuoso saturado para extinguir la reacción y la capa acuosa fue extraída con

acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración al vacío dieron producto crudo, lo que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (5% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (11.9 g, 31 mmol, 79% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 7.56 – 7.54 (m, 6H), 7.27 – 7.20 (m, 6H), 7.18 – 7.14 (m, 3H), 3.42 – 3.38 (q, 2H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 2.25 – 2.21 (m, 1H), 1.80 – 1.78 (m, 2H), 1.38 (s, 1H), 1.27 – 1.25 (m, 2H), 1.10 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.01 – 0.88 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 243.2 [M – 4-etoxiciclohexanamina]$^+$.

C. (1r,4r)-4-Etoxiciclohexanamina. A una solución fría (0°C) de (1r,4r)-4-etoxi-*N*-tritilciclohexanamina (13.1 g, 34 mmol) en DCM (10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (18 mL) a 0°C. La mezcla resultante era rojo oscuro. Se agregó trietilsilano (5 mL) hasta que la mezcla resultante fue incolora. La reacción fue agitada a 0°C por 15 minutos adicionales. Después de la eliminación de todos los volátiles al vacío, el residuo además se secó al alto vacío por 2 horas para dar el producto crudo como un sólido blanco. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo y solución de clorhidrato acuoso (150 mL, 0.25 mol/L). La capa orgánica fue eliminada y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. La concentración de la capa acuosa al alto vacío dio la sal de clorhidrato cruda de la amina deseada (6.1 g, 34 mmol, 100% rendimiento) como un sólido blanco, que se usó para el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 144.0 [M+H]$^+$.

D. 4-Cloro-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución fría (-60°C) de (1r,4r)-4-etoxiciclo-hexanamina (6.82 g, 37.9 mmol) y 2,4-dicloropirimidina-5-carbonitrilo (6 g, 34.5 mmol) en THF (115 mL) se agregó DIEA (15.02 mL, 86 mmol) en forma de gotas. La mezcla resultante fue agitada a -60°C durante 1 hora y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (14% acetato de etilo en éter de petróleo). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 2-cloro-4-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (3.33 g, 11.86 mmol, 34.4% rendimiento) y 4-cloro-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (5.5 g, 19.59 mmol, 56.8% rendimiento; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.62 – 8.87 (m, 2H), 3.61 – 3.86 (m, 1H), 3.44 (dd, *J*=6.93, 1.76 Hz, 3H); MS (ESI): *m/z* 281.1 [M+1]$^+$ como sólidos blancos. La regio-química del isómero principal se

confirmó por comparación con el espectro de porción de 4-cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (síntesis descrita en la presente).

E. (1S,3R)-3-(Dibencilamino)ciclohexanol. A una suspensión de (1S,3R)-3-aminociclohexanol (5 g, 43.4 mmol; preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* 15 (2004) 2051-2056) y bicarbonato de sodio (12.03 g, 143 mmol) en etanol (100 mL) se agregó (clorometil)benceno (15.01 mL, 130 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante la noche. Al completar la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo entonces se disolvió en DCM (250 mL) y se lavó con solución de hidróxido de sodio acuoso (1N, 2 x 100 mL) y salmuera (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron y purificaron por cromatografía de gel de sílice (0%-80% acetato de etilo en hexanos) para dar (1S,3R)-3-(dibencil-amino)ciclohexanol (11.70 g, 91%) como un aceite amarillo grueso. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.26 – 7.37 (m, 8H), 7.17 – 7.22 (m, 2H), 4.56 (d, *J*=4.30 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.16 – 3.26 (m, 1H), 2.41 (tt, *J*=3.17, 11.86 Hz, 1H), 1.99 – 2.06 (m, 1H), 1.72 (d, *J*=8.20 Hz, 2H), 1.63 – 1.69 (m, 1H), 1.18 – 1.28 (m, 2H), 0.98 (t, 2H); MS (ESI): *m/z* 296.4 $[M+1]^+$.

F. (R)-3-(Dibencilamino)ciclohexanona. Cloruro de oxalilo (3.81 mL, 43.6 mmol) se disolvió en DCM seco (150 mL) y se enfrió a -78°C. DMSO (6.75 mL, 95.0 mmol) en DCM seco (20 mL) se agregó en forma de gotas a la mezcla de reacción y la reacción fue agitada durante 15 minutos a -78°C. Después, (1S,3R)-3-(dibencilamino)-ciclohexanol (11.7 g, 39.6 mmol) en DCM seco (100 mL) se agregó en forma de gotas usando un embudo de adición y la reacción fue agitada a -78°C durante 15 minutos. TEA (27.6 mL, 198 mmol) después fue agregado y la reacción fue agitada -78°C por 1 hora. El baño de hielo seco fue eliminado y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (5 x 500 mL), la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar (R)-3-(dibencilamino)ciclohexanona (10.2 g, 88%) como un sólido bronceado. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.26 – 7.39 (m, 8H), 7.17 – 7.25 (m, 2H), 3.56 – 3.70 (m, 4H), 2.71 – 2.81 (m, 1H), 2.60 – 2.69 (m, 1H), 2.25 – 2.42 (m, 2H), 2.04 – 2.11 (m, 1H), 1.88 – 1.99 (m, 2H), 1.69 – 1.82 (m, 1H), 1.18 – 1.33 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 294.4 $[M+1]^+$.

G. (3R,5R)-N,N-Dibencil-1-oxaspiro[2.5]octan-5-amina y (3S,3R)-N,N-dibencil-1-oxaspiro[2.5]octan-5-amina. A una solución amarilla de (R)-3-(dibencilamino)ciclohexanona (10.2 g, 34.8 mmol) y yoduro de trimetilsulfonio (14.90 g, 73.0 mmol) en DMSO seco (260 mL) se agregó *ter*-butóxido de sodio (6.68 g, 69.5 mmol) en forma de porción a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Al completar la reacción como se indica por LCMS y TLC, la reacción fue extinguida con 1L de agua y extraída con acetato de etilo (2 x 800 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y secó para dar una mezcla de (3R,5R)-N,N-dibencil-1-oxaspiro[2.5]octan-5-amina y (3S,5R)-N,N-dibencil-1-oxaspiro[2.5]-octan-5-amina (10.6 g, 99%) como un sólido amarillo. La mezcla se usó como está en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 308.4 $[M+1]^+$.

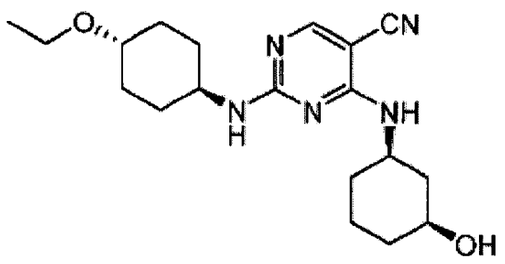
H. (1R,3R)-3-(Dibencilamino)-1-metilciclohexanol y (1S,3R)-3-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol. A una mezcla de hidrato de aluminio de litio sólido (95% LAH, 3.47 g, 87 mmol) en THF (230 mL) se agregó muy lentamente una solución amarilla pálida clara de la mezcla antes descrita de (3R,5R)-N,N-dibencil-1-oxaspiro[2.5]octan-5-amina y (3S,5R)-N,N-dibencil-1-oxaspiro[2.5]octan-5-amina (10.69 g, 34.8 mmol) en THF (230 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y después se calentó a 65°C durante la noche bajo nitrógeno. Al completar la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción fue transferida a un frasco con el fondo redondo de sulfato de sodio acuoso se agregó en forma de gotas hasta que la reacción dejó de burbujear. La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró a través de celita en un embudo poroso áspero en un frasco con el fondo redondo. La torta de filtro se lavó por completo con THF y el filtrado incoloro se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (0%-60% acetato de etilo en hexanos) para dar el isómero de elución más rápida (1R,3R)-3-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (5.5 g, 50%; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.25 – 7.36 (m, 8H), 7.15 – 7.21 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.55 (s, 4H), 2.86 (tt, *J*=3.37, 12.06 Hz, 1H), 1.70 – 1.81 (m, 2H), 1.38 – 1.49 (m, 3H), 1.32 (t, *J*=12.30 Hz, 1H), 1.15 – 1.27 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 310.4 $[M+1]^+$ como un sólido blanco, y después el isómero de elución más lenta (1S,3R)-3-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (5.1 g, 47%; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.26 – 7.36 (m, 8H), 7.16 – 7.23 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.49 – 3.63 (m, 4H), 2.46 (d, *J*=8.98 Hz,

1H), 1.67 – 1.80 (m, 2H), 1.59 (d, *J*=9.76 Hz, 1H), 1.33 – 1.47 (m, 2H), 1.17 – 1.30 (m, 2H), 0.98 – 1.13 (m, 1H), 0.89 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 310.4 $[M+1]^+$ como un aceite amarillo grueso. Un experimento COSY NMR y los datos de ^{1}H NMR registrados antes se usaron para verificar la regioquímica de los alcoholes amino. Para el isómero de elución más lenta, se observó un NOE (vía experimento NOESY) entre los protones en el ciclohexilo-carbono de grupo amino y el carbono de grupo metilo. Esto verifica una relación *cis* entre estos dos grupos funcionales (una relación *trans*, carente de esta proximidad espacial, no mostraría dicho efecto), que a su vez confirma que este isómero es (1S,3R)-3-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol.

I. (1S,3R)-3-Amino-1-metilciclohexanol. Una solución de (1S,3R)-3-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (5.0 g, 16.16 mmol) en etanol (150 mL) fue tratado con hidróxido de paladio en carbono y se agitó bajo un globo lleno con gas de hidrógeno durante la noche. Al completar la reacción como se indica por LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró para dar (1R,3R)-3-amino-1-metilciclohexanol (1.3 g, 62%) como un aceite amarillo grueso. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 2.87 (br. s., 1H), 1.64 – 1.74 (m, 1H), 1.47 – 1.59 (m, 2H), 1.21 – 1.40 (m, 4H), 1.11 – 1.20 (m, 1H), 1.02 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 130.2 $[M+1]^+$.

J. 2-((1r,4R)-3-Etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. 4-Cloro-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (350 mg, 1.247 mmol), (1S,3R)-3-amino-1-metilciclohexanol (242 mg, 1.870 mmol), y DIEA (0.327 mL, 1.870 mmol) se disolvieron en DMF (3.5 mL) en un frasco de tapa rosca. La mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 4 horas. Después de completar la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se condensó y el residuo resultante es purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0-100% acetato de etilo en hexanos. Las fracciones de producto deseado se combinaron y concentraron para dar 2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (0.356 g, 76% rendimiento, 98.0% puro) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.09 – 8.24 (m, 1H), 7.28 – 7.63 (m, 2H), 4.71 – 4.90 (m, 1H), 4.21 (d, *J*=3.51 Hz, 1H), 3.57 – 3.78 (m, 1H), 3.43 (q, *J*=7.03 Hz, 2H), 3.11 – 3.23 (m, 1H), 1.78 – 2.02 (m, 4H), 1.48 – 1.74 (m, 5H), 1.16 – 1.47 (m, 6H), 1.11 – 1.16 (m, 4H), 1.08 (t, 3H); MS (ESI): *m/z* 374.5 $[M+1]^+$.

Ejemplo 21: 2-((1r,4R)-4-Etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo



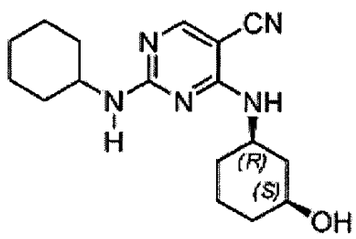
A. 2-Cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-cloro-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo. 2,4-Dicloropirimidina-5-carbonitrilo (900 mg, 5.17 mmol) en etanol anhidro (5 mL) y (1*R*,3*S*)-3-aminociclohexanol (624 mg, 5.43 mmol; preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* 15 (2004) 2051-2056) en etanol anhidro (5 mL) se mezclaron a -60°C y después DIEA (1.0 g, 7.75 mmol) se agregó en forma de gotas. La mezcla fue agitada a -60°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron fracciones volátiles y el residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 9.1%-33% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-cloro-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (600 mg, 2.38 mmol, rendimiento 46%) como un sólido blanco y 2-cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (270 mg, 1.07 mmol, rendimiento 20%; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=7.81 Hz, 1H), 4.83 (d, *J*=3.90 Hz, 1H), 3.95 – 4.11 (m, 1H), 3.45 – 3.61 (m, 1H), 1.93 (d, *J*=11.71 Hz, 1H), 1.60 – 1.84 (m, 3H), 1.03 – 1.50 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 253.2 $[M+1]^+$ como un sólido blanco. La regioquímica del regioisómero menor se confirmó en el paso B a continuación.

B. (1S,3R)-3-(5-(Aminometil)pirimidin-4-ilamino)ciclo-hexanol. A una mezcla de 2-cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo (70 mg, 0.277 mmol) e hidróxido de amonio (500 µl, 12.84 mmol) en etanol (4 mL) se agregó níquel de Raney (16.26 mg, 0.277 mmol). La mezcla resultante fue evacuada y después se agitó bajo un globo de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó etanol al vacío y el residuo resultante se purificó usando HPLC preparativa en fase invertida (5-80% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen producto se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se

redisolvió en metanol (5 mL), pasó sobre un tubo Varian StratoSpheres HCO3 resin SPE para eliminación de TFA (0.9 mmol equivalente de bicarbonato), y después se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite que se usó sólo para propósitos de NMR. La regioquímica se confirmó por la presencia de dos picos aromáticos distintos en el espectro de ^{1}H NMR y la observación de una señal NOE entre los hidrógenos de metileno C5 y sólo uno de estos picos aromáticos en el espectro NOESY. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.48 Hz, 1H), 4.67 (d, J=3.87 Hz, 1H), 3.88 – 4.01 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.49 (d, J=3.61 Hz, 1H), 2.06 – 2.16 (m, 1H), 1.99 (br. s., 2H), 1.81 (t, J=13.28 Hz, 2H), 1.69 (dt, J=13.35, 3.51 Hz, 1H), 1.01 – 1.35 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 223.5 $[M+1]^+$.

C. 2-((1r,4R)-4-Etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. Una mezcla de 2-cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (270 mg, 1.07 mmol), clorhidrato de (1r,4r)-4-etoxiciclohexanamina (289 mg, 1.60 mmol; síntesis descrita en la presente) y carbonato de cesio (698 mg, 2.14 mmol) en *n*-butanol anhidro (10 mL) se agitó a 80°C por 1 día y después a 120°C durante 5 horas. La mezcla fue extraída entre agua y DCM. La capa orgánica fue combinada, concentrada y purificada en gel de sílice (eluyendo con 9.1%-33% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (202 mg, 0.56 mmol, rendimiento 52%) como un polvo blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.51 (d, *J*=3.6, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 3.47 (q, *J*=6.8, 2H), 3.24 – 3.19 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.47 – 1.25 (m, 8H), 1.10 (t, *J*=7.2, 3H); MS (ESI): *m/z* 359.9 $[M+1]^+$.

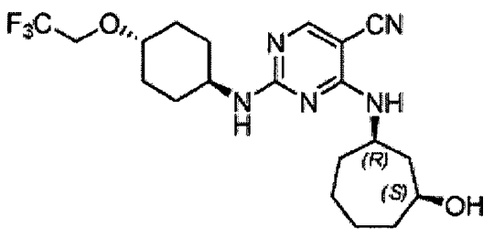
Ejemplo 22: 2-(Ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo



A. 2-(Ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo. Una solución de ciclohexanamina (0.181 mL, 1.583 mmol) en

DMSO (5 mL), 2-cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (0.200 g, 0.791 mmol; síntesis descrita en la presente) y DIEA (0.276 mL, 1.583 mmol) se calentó a 70°C durante la noche. Después de completar la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El crudo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0% - 70% acetato de etilo (conteniendo 10% metanol saturado de amoniaco) en hexanos. Las fracciones de producto deseado se combinaron y concentraron para dar 2-(ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (0.220 g, 88% rendimiento, 98.1% puro) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.08 – 8.21 (m, 1H), 7.08 – 7.56 (m, 2H), 4.74 (d, *J*=3.90 Hz, 1H), 3.93 – 4.13 (m, 1H), 3.44 – 3.77 (m, 2H), 1.83 – 2.02 (m, 2H), 1.65 – 1.82 (m, 6H), 1.58 (d, *J*=14.84 Hz, 1H), 1.32 – 1.45 (m, 2H), 1.08 – 1.30 (m, 7H); MS (ESI): *m/z* 316.4 $[M+1]^+$.

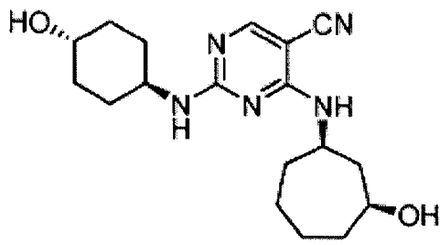
Ejemplo 23: 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo



A. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución de agitación de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (0.4 g, 2.155 mmol) y clorhidrato de (1S,3R)-3-aminocicloheptanol (0.428 g, 2.59 mmol; síntesis descrita más adelante) en DMF (3 mL) se agregó DIEA (1.126 mL, 6.46 mmol) y se agitó a 60°C durante 1 hora. LCMS muestra la reacción a completarse. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua (50 mL). La suspensión fue agitada durante cinco minutos, después se filtra para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (0.404 g, 1.451 mmol; 67.4% rendimiento) como un sólido blanco crudo; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 4.21 (br. s., 1H), 3.74 (dd, *J*=8.5, 4.1 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.66 – 1.97 (m, 5H), 1.35 – 1.66 ppm (m, 5H); MS (ESI): *m/z* 138.1 $[M+1]^+$.

B. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluorometoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (381 mg, 1.369 mmol) se disolvió en NMP (7 mL). A 0°C, mCPBA (675 mg, 3.01 mmol) se agregó entonces en forma de porción y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 90 minutos. A la mezcla de reacción se agregó (1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexanamina (0.405 g, 2.054 mmol) (preparado como se describe en la presente) y DIEA (0.956 mL, 5.48 mmol) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó además a 80°C durante 30 minutos después de lo cual LCMS mostró completar la reacción. La mezcla de reacción se enfrío a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 mL). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente por 4 horas durante lo cual el producto deseado se precipitó. El producto se filtró y el sólido recolectado se lavó con agua después hexanos y se secó al vacío para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1R,4R)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (0.444 g, 1.039 mmol, 76% rendimiento) como un sólido bronceado; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.08 – 8.22 (m, 1H), 7.06 – 7.59 (m, 2H), 4.51 – 4.60 (m, 1H), 4.01 – 4.24 (m, 1H), 3.54 – 3.78 (m, 2H), 3.44 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.11 – 3.24 (m, 1H), 1.88 – 2.05 (m, 4H), 1.12 – 1.88 (m, 14H), 1.08 ppm (t, *J*=7.0 Hz, 3H); MS (ESI): *m/z* 374.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 24: 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo

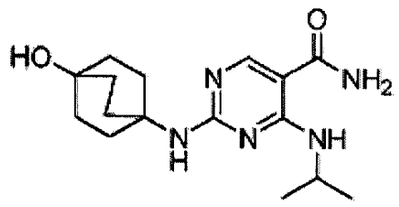


A. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carbonitrilo. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (457 mg, 1.642 mmol; síntesis descrita en la presente) se disolvió en NMP (10 mL). A 0°C, mCPBA (736 mg, 3.28 mmol) entonces se agregó en forma

de porción y la reacción fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. LCMS indicó consumo del material de partida y la formación de intermediario de sulfona. Esta reacción se llevó a cabo en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 311.1 $[M+1]^+$.

B. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. A la mezcla de reacción del paso previo se agregó clorhidrato de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (0.374 g, 2.465 mmol) y DIEA (1.435 mL, 8.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 1 hora y después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (0-10% metanol saturado de amoniaco en DCM) para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo (0.250 g, 0.724 mmol, 44.0% rendimiento) como un sólido bronceado. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.07 – 8.21 (m, 1H), 7.05 – 7.55 (m, 2H), 4.52 – 4.59 (m, 2H), 4.02 – 4.25 (m, 1H), 3.51 – 3.79 (m, 2H), 3.35 – 3.42 (m, 1H), 1.75 – 1.97 (m, 8H), 1.39 – 1.70 (m, 6H), 1.14 – 1.31 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 346.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 25: 2-(4-Hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-4-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. Ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo. A una solución agitada de ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico (100 g, 0.58 mol) en metanol anhidro (800 mL) se agregó dicloruro sulfúrico (208 g, 1.75 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución entonces se concentró y el residuo se vertió en agua. La mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración bajo presión reducida dio ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (105 g, 0.53 mol, 90.5% rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

B. 1-(2-Cloroetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo. A una solución de diisopropilamina (88 mL, 0.62 mol) en THF anhidro (500 mL) se agregó litio de n-butilo (240 mL, 0.6 mol, 2.5 M solución en hexano) en 20 minutos a -78°C. La mezcla fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. A una mezcla de ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (100 g, 0.5 mol) y hexametilfosforamida (360 mL, 2 mol) en THF anhidro (800 mL) se agregó diisopropilamina de litio (preparado frescamente antes) en 30 minutos a -40°C. Después de agitar durante 1 hora a esta temperatura, 1-bromo-2-cloroetano (42 mL, 0.5 mol) se agregó en 1 hora. La mezcla fue agitada durante 3 horas a -78°C, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico acuoso (3 N, 420 mL) y la mezcla fue agitada por 10 minutos. El solvente fue eliminado por evaporación bajo presión reducida. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 200 mL), y los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 300 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración bajo presión reducida dio 1-(2-cloroetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (116 g, 88% rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin más purificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46 – 3.42 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 3H), 2.05 – 1.85 (m, 4H), 1.58 – 1.42 (m, 2H), 1.25 – 1.15 (m, 2H).

C. Biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo. A una solución de diisopropilamina (77 mL, 0.54 mol) en THF anhidro (500 mL) se agregó litio de n-butilo (210 mL, 0.53 mol, 2.5 M solución en hexano) en 20 minutos a -78°C. Después la mezcla fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. A una mezcla de 1-(2-cloroetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (116 g, 0.44 mol) y hexametilfosforamida (317 ml, 1.7 mol) en THF anhidro (800 mL) se agregó diisopropilamina de litio (preparado frescamente antes) en 30 minutos a -40°C. La mezcla fue agitada durante 2 horas a -78°C y después se agitó durante la noche dejando calentar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL) y la mezcla fue agitada durante 10 minutos. El solvente fue eliminado por evaporación bajo presión reducida. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera (2 x 300 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración bajo presión reducida dio producto crudo, que se purificó por cromatografía de gel de sílice (10% acetato de etilo en éter petróleo) para dar el

compuesto del título (58 g, 0.25 mol, 50% rendimiento en dos pasos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 3.65 (s, 6H), 1.81 (s, 12H).

D. Ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. Una solución de biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (58.0 g, 0.25 mol) en metanol (600 mL) se calentó bajo reflujo. A esta solución se agregó una solución de hidróxido de potasio (9.8 g, 0.175 mol) en metanol (100 mL) y agua (12 mL) en 30 minutos. La mezcla de reacción refluyó durante 24 horas. El solvente entonces fue eliminado y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 200 mL) para recuperar material de partida (22.0 g), y la capa acuosa se acidificó a pH 3 por adición de ácido clorhídrico. Se formó un precipitado y fue extraído con acetato de etilo (3 x 300 mL). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto del título (30.0 g, 0.14 mol, 55% rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 3.65 (s, 3H), 1.81 (s, 12H); MS (ESI): *m/z* 211.3 $[M-H]^+$.

E. 4-Bromobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo. A una suspensión de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (11.0 g, 51.8 mmol) en acetona (80 mL) se agregó 1M solución de hidróxido de sodio (51.8 mL, 51.8 mmol). Después, se agregó una solución de nitrato de plata (8.8 g, 51.9 mol) en agua (10 mL). El precipitado formado fue recolectado por filtración, lavado con agua, acetona y éter dietílico y se secó al vacío a 115°C durante 4 horas. La (4-(metoxicarbonil)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboniloxi)plata obtenida (15.3 g, 47.9 mmol) se suspendió en hexano (125 mL), después se agregó bromo (7.7 g, 48.1 mmol) a la mezcla de reacción en 30 minutos a temperatura ambiente. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por otros 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido, y la torta de filtro se lavó con hexano (4 x 150 mL). Los filtrados orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (2 x 150 mL) y salmuera (200 mL), y se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío dio producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (5% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4.2 g, 0.17 mol, 33% rendimiento en dos pasos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 3.64 (s, 3H), 2.27 – 2.20 (m, 6H), 1.98 – 1.94 (m, 6H).

F. Ácido 4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico. Se refluyó 4-bromobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (17.0 g, 69.0 mol) en solución de

hidróxido de sodio anhidro (1500 mL, 1%) durante 24 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se acidificó con ácido clorhídrico (6 N, 100 mL) y se extrajo con éter dietílico (6 x 500 mL). Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el compuesto del título (10.4 g, 61.1 mmol, 89% rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 169.2 $[M-H]^+$.

G. 4-Hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de bencilo. A una solución de ácido 4-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (10.4 g, 61.1 mmol) en dioxano (150 mL) se agregó DIEA (11.8 g, 91.5 mmol), azida de difenilo fosforilo (25 g, 91.5 mmol) y alcohol bencílico (131 g, 1.22 mol). La mezcla fue agitada a 80°C durante la noche. Después la reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar dioxano y alcohol bencílico (100°C, 2 mm Hg). El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (5% metanol en DCM) para dar el producto del título (15.4 g, 54 mmol, 91% rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 7.35 – 7.30 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.55 (br. s., 1H), 2.01 – 1.95 (m, 6H), 1.77 – 1.72 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 276.3 $[M+H]^+$.

H. Clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol. A una solución de 4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de bencilo (14.8 g, 53 mmol) en metanol (200 mL) se agregó paladio en carbón (0.5 g, 10%). La mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo atmósfera de hidrógeno (50 Psi) durante la noche y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró y el residuo se agregó a ácido clorhídrico en metanol (10%, 50 mL). La mezcla fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. Después la mezcla se concentró una vez más y se agregó THF (20 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y el precipitado fue recolectado y se secó para dar el producto del título (6.7 g, 36 mmol, 70% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.00 (s, 3H), 4.48 (br. s, 1H), 1.76 – 1.80 (m, 6H), 1.58 – 1.61 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 142.1 $[M+1]^+$.

I. 4-(Isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo. Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (10 g, 43.0 mmol), propan-2-amina (4.21 mL, 49.4 mmol) y DIEA (9.76 mL, 55.9 mmol) en etanol (140 mL) se calentó a 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se concentró bajo presión reducida y se agregó agua. La fase acuosa fue extraída tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron para

dar 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato (10.10 g, 39.5 mmol, 92% rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): *m/z* 256.1 $[M+1]^+$.

J. Ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico. En un frasco con el fondo redondo, se disolvió 4-(iso-propilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (10.97 g, 43.0 mmol) en etanol (150 mL) seguido por la adición de solución de hidróxido de sodio acuoso (1M, 129 ml, 129 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregó lentamente solución de ácido cítrico acuoso (2M, 129 ml, 258 mmol) y la mezcla resultante fue agitada por 0.5 hora a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron dos veces con agua (2 x 50 mL) y después se secó al vacío a 45°C durante la noche para dar ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (8.38 g, 36.9 mmol, 86% rendimiento); MS (ESI): *m/z* 228.4 $[M+1]^+$.

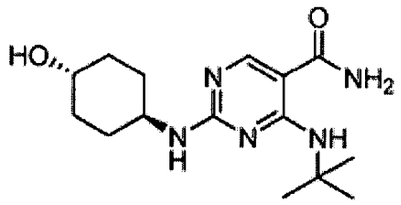
K. 4-(Isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. Ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (8.38 g, 36.9 mmol) y HATU (21.03 g, 55.3 mmol) se combinaron en un frasco con el fondo redondo de 250 mL seguido por la adición de DMF (92 mL). Después de eso se agregó clorhidrato de amoniaco (9.86 g, 184 mmol) y DIEA (32 mL, 184 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró bajo presión reducida y se agregó agua (150 mL). La suspensión resultante se filtró, lavó con agua y se secó al alto vacío durante la noche para dar 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (8 g, 35.4 mmol, 96% rendimiento); MS (ESI): *m/z* 227.4 $[M+1]^+$.

L. 4-(Isopropilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida y 4-(Isopropilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de 4-(isopropilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (641 g, 2.8 mmol) en NMP (6 mL) se agregó mCPBA (852 m, 4.2 mmol, 85% pureza) a 0°C. La reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se agregó agua (25 mL), que disolvió la suspensión por un periodo corto sólo para formar otro precipitado grueso, que se filtró. El filtrado resultante se concentró bajo presión reducida para dar la mezcla del título en NMP, que se usó en el siguiente paso sin purificación. MS (ESI): *m/z* 243.3, 259.2 $[M+1]^+$.

M. 2-(4-Hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-4-(isopropil-amino)pirimidina-5-carboxamida. A la solución de 4-(isopropil-amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida y 4-(isopropilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida en NMP (del paso previo, 2.8 mmol),

clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (500 mg, 2.8 mmol), DIEA (1.1 g, 8.4 mmol) se agregaron y calentaron a 100°C durante 3 días. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa para dar el producto final (74.1 mg, 8.2% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.88 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.5 – 6.5 (br s, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 (brs, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 6H), 1.61 – 1.54 (m, 6H), 1.24 – 1.12 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 320.2 $[M+1]^+$; pureza = 96.5% a 214 nm, pureza = 97.7% a 254 nm.

Ejemplo 26: 4-(ter-Butilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-(ter-Butilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo. Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (3 g, 12.89 mmol), 2-metilpropan-2-amina (1.565 mL, 14.83 mmol) y DIEA (2.93 mL, 16.76 mmol) en etanol (20 mL) se calentó a 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se concentró bajo presión reducida y se agregó agua. La fase acuosa fue extraída tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron para dar 4-(ter-butilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxilato de etilo (3.20 g, 11.86 mmol, 92% rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): *m/z* 269.5 $[M+1]^+$.

B. Ácido 4-(ter-butilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico. En un frasco con el fondo redondo se disolvió 4-(ter-butilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (3.2 g, 11.88 mmol) en etanol (40 mL) seguido por la adición de 1M solución de hidróxido de sodio acuoso (35.6 mL, 35.6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después el solvente se evaporó bajo presión reducida. Después de eso, 2M solución de ácido cítrico acuoso (35.6 mL, 71.3 mmol) se agregó lentamente y la mezcla resultante fue agitada durante 0.5 hora a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y los sólidos fueron lavados dos veces con agua (2 x 50 mL) y después se secaron en

un horno al vacío a 45°C durante la noche para dar ácido 4-(ter-butilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (2.83 g, 11.73 mmol, 99% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 242.3 $[M+1]^+$.

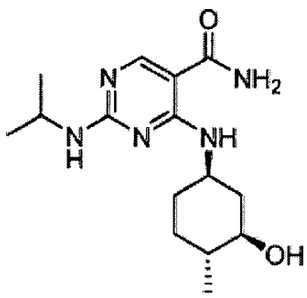
C. 4-(ter-Butilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. Se combinaron ácido 4-(ter-butilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (2.83 g, 11.73 mmol) y hexafluoro-fosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (6.69 g, 17.59 mmol) en un frasco de 250 mL con el fondo redondo seguido por la adición de DMF (29 mL). Después de eso, se agregó clorhidrato de amoniaco (3.14 g, 58.6 mmol) y DIEA (10.21 mL, 58.6 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se concentró bajo presión reducida y se agregó agua (150 mL). La suspensión resultante fue filtrada, lavada con agua y se secó al alto vacío durante la noche para dar 4-(ter-butilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (2.54 g, 10.57 mmol, 90% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 241.2 $[M+1]^+$.

D. 4-(ter-Butilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 4-(ter-butilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (0.6 g, 2.497 mmol) en NMP (5 mL) se agregó mCPBA (0.839 g, 3.74 mmol) a 0°C y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 hora. LCMS mostró conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se llevó a cabo en la siguiente reacción sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 273.2 $[M+1]^+$.

E. 4-(ter-Butilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida. A la solución de 4-(ter-butilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida del paso previo se agregó DIEA (2.181 mL, 12.49 mmol) y clorhidrato de (1r,4r)-4-aminociclo-hexanol (0.568 g, 3.75 mmol) y la reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado usando HPLC preparativa de fase invertida (0-50% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen producto se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en metanol (5 mL), pasó sobre un tubo Varian StratoSpheres HCO3 resin SPE para eliminación de TFA (0.9 mmol equivalente de bicarbonato), y después se concentró bajo presión reducida para dar 4-(ter-butilamino)-2-(1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (0.350 g, 1.139 mmol, 45.6% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 0.82 – 0.88 (m, 1H), 1.14 – 1.30 (m, 5H), 1.42 (s, 9H), 1.85 (d, *J*=4.30 Hz, 4H), 3.38 (br. s, 1H), 3.59 (d, *J*=7.42

Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 7.02 (d, *J*=7.81 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS (ESI): *m/z* 308.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 27: 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución de agitación de 4-cloro-2-(metiltio)-pirimidina-5-carbonitrilo (310 mg, 1.670 mmol) y clorhidrato de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (304 mg, 1.837 mmol; síntesis descrita en la presente) en DMF (2.4 mL) se agregó DIEA (0.873 mL, 5.01 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 60°C durante 2 horas. LCMS mostró completa la reacción. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con 150 mL acetato de etilo y 50 mL de agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con 75 mL acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a un aceite que se solidificó al reposar para dar 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (418 mg, 1.503 mmol, 90% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 279.3 $[M+1]^+$.

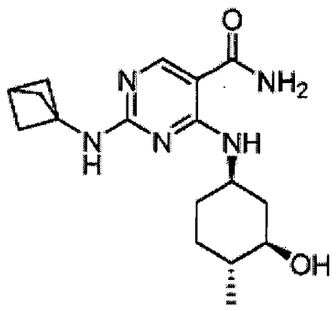
B. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución de 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (400 mg, 1.437 mmol) en NMP (5 mL) a 0°C se agregó mCPBA (805 mg, 3.59 mmol) y la reacción fue agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 311.4 $[M+1]^+$.

C. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. A la solución de 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carbonitrilo (446 mg, 1.437 mmol) del paso previo se agregó propan-2-amina (0.367 mL, 4.31 mmol) y DIEA

(1.004 mL, 5.75 mmol). La reacción fue agitada a 80°C durante 4 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-90% acetato de etilo en hexanos) para dar 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo (381 mg, 1.317 mmol, 92% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 290.2 $[M+1]^+$.

D. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (0.38 g, 1.313 mmol) se disolvió en DMSO (5 mL). A esta solución se agregó una solución de hidróxido de sodio 50% acuoso (0.103 ml, 1.970 mmol) y una solución de peróxido de hidrógeno 30% acuoso (0.101 ml, 0.985 mmol) a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de eso, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (15 mL) y la mezcla resultante fue agitada durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró y lavó con agua para dar 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclo-hexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida (0.210 g, 0.683 mmol, 52% rendimiento).). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 0.94 (d, *J*=6.40 Hz, 4H), 1.12 (d, *J*=5.91 Hz, 9H), 1.65 (dd, *J*=13.29, 2.95 Hz, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 2.15 (br. s., 1H), 2.97 (br. s., 1H), 3.81 – 4.14 (m, 2H), 4.55 (d, *J*=5.41 Hz, 1H), 6.70 – 7.02 (m, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.92 (br. s., 1H); MS (ESI): *m/z* 308.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 28: 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida

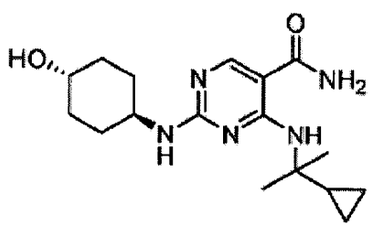


A. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución de 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metil-sulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (446 mg, 1.437 mmol; síntesis descrita en la presente) en NMP (5 mL)

se agregó clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (258 mg, 2.155 mmol; preparado de conformidad con *Org. Lett.*, 13(17): 4746-4748 (2011)) y DIEA (1.255 mL, 7.18 mmol). La reacción fue agitada a 80°C durante 4 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (0-90% acetato de etilo en hexanos) para dar 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (381 mg, 1.216 mmol; 85% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 314.0 $[M+1]^+$.

B. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (0.38 g, 1.213 mmol) se disolvió en DMSO (0.097 ml, 1.213 mmol) y una solución de peróxido de hidrógeno 30% acuoso (0.137 mL, 1.213 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 50 mL de agua helada. El precipitado blanco fue recolectado en papel de filtro y se lavó dos veces con agua. El precipitado se secó para dar 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida (0.269 g, 0.812 mmol, 67% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 0.94 (d, *J*=6.25 Hz, 3H), 1.10 – 1.26 (m, 3H), 1.68 (d, *J*=10.54 Hz, 1H), 1.92 (d, *J*=10.93 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.17 (d, *J*=9.76 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.98 (br. s., 1H), 3.82 – 3.95 (m, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 7.16 (br. s., 1H), 7.77 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 8.33 (s, 1H), 9.24 (br. s., 1H); MS (ESI): *m/z* 332.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 29: 4-((2-Ciclopropilpropan-2-il)amino-2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-((2-Ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (750 mg, 4.0 mmol) en DMF (8 mL) se agregó 2-ciclo-propilpropan-2-amina (400 mg, 4.0 mmol) y DIEA (1560 mg, 12.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C

durante 2 horas. Se agregó agua y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (0-30% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (665 mg, 2.68 mmol, 66% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 249.2 $[M+H]^+$.

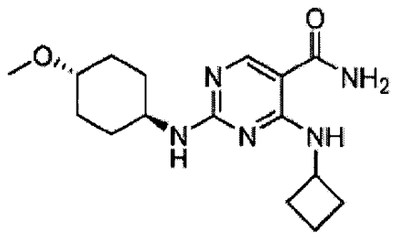
B. 4-((2-Ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (665 mg, 2.68 mmol) en DMSO (4 mL) se agregó solución de peróxido de hidrógeno acuoso (0.162 mL, 30%) y solución de hidróxido de sodio acuoso (2.2 mL, 6 mol/L). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 12 minutos, y después se agregó agua. El producto deseado se filtró y secó al vacío para dar el producto crudo (392 mg, 1.47 mmol, 55% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 267.3 $[M+H]^+$.

C. 4-((2-Ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carboxamida y 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida. A una solución fría (0°C) de 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (390 mg, 1.46 mmol) en forma de porción. La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas a 0°C. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (2.5%-10% DCM en metanol) para dar una mezcla de 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida y 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (382 mg, 1.32 mmol, 90% rendimiento) MS (ESI): *m/z* 299.1 $[M+H]^+$ y 283.1 $[M+1]^+$.

D. 4-((2-Ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida. Una mezcla de 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida, 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (191 mg, 0.66 mmol), (1r,4r)-4-aminociclo-hexanol (114 mg, 0.99 mmol), DIEA (256 g, 1.98 mmol) y NMP (5 mL) se combinaron y calentaron a 100°C durante la noche. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por HPLC (5-95% acetonitrilo en agua) para dar el compuesto del título (129.5 mg, 0.39 mmol, 59% rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.98 – 4.96 (m, 1H), 3.79 – 3.77 (m, 1H), 3.69 – 3.67 (m, 1H), 2.14 – 2.11 (d,

J=11.6 Hz, 2H), 2.04 – 2.01 (m, 2H), 1.48 – 1.41 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.32 – 1.22 (m, 2H), 0.48 – 0.39 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 334.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30: 3-Ciclobutilamino-2-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-(Ciclobutilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución de agitación de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbo-nitrilo (2 g, 10.8 mmol) en DMF (10 mL) se agregó DIEA (4.2 g, 32.4 mmol) y ciclobutanamina (2.3 g, 32.4 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de sodio saturado, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar el producto crudo. El producto crudo fue purificado vía cromatografía de gel de sílice (10% acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (1.7 g, 7.7 mmol, 71% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 221.2 $[M+H]^+$.

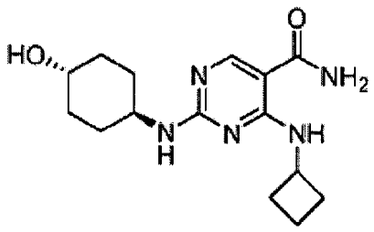
B. 4-(Ciclobutilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbo-nitrilo y 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbo-nitrilo. 4-(Ciclobutilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1.7 g, 7.7 mmol) se disolvió en DCM (30 mL) y se enfrió a 0°C. A esta mezcla, se agregó mCPBA (4.6 g, 23 mmol) en forma de porción y la reacción fue agitada durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa acuosa fue extraída tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar una mezcla de 4-(ciclobutilamino)-2-(metil-sulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(ciclobutilamino)-2-(metil-sulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo como un aceite grueso amarillo (1.6 g crudo), cuando se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 237.2/253.2 $[M+H]^+$.

C. 4-(Ciclobutilamino)-2-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo. A la mezcla de 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(ciclobutilamino)-2-(metil-sulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (1.6 g,

crudo del paso previo se agregó (1r,4r)-4-metoxiciclohexanamina (0.96 g, 7.4 mmol), 1,4-dioxano (100 mL) y DIEA (4.3 g, 33.4 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 100°C durante la noche. Después de quitar todos los solventes volátiles bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (33.3% acetato de etilo en éter de petróleo) para proveer el producto deseado como un aceite blanco (1.3 g, 57% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 302.1 $[M+H]^+$.

D. 4-(Ciclobutilamino)-2-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)-pirimidina-5-carboxamida. A la mezcla de 4-(ciclobutilamino)-2-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (700 mg, 2.3 mmol) en DMSO (8 mL) se agregó solución de peróxido de hidrógeno acuoso (1.3 g, 30%, 11.5 mmol), y después solución de hidróxido de sodio acuoso (2 mL, 6 mol/L, 11.5 mmol). La mezcla fue agitada a 50°C durante 0.5 hora, después se agregó agua (30 mL) a la mezcla de reacción, el producto fue recolectado y se secó para dar el compuesto deseado (400 mg, 1.25 mmol, 54% rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 3.83 – 3.81 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21 – 3.16 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.15 – 1.96 (m, 6H), 1.78 (s, 2H), 1.43 – 1.20 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 319.9 $[M+H]^+$).

Ejemplo 31: 4-(Ciclobutilamino)-2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida



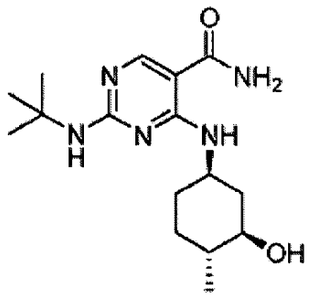
A. 4-(Ciclobutilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbo-nitrilo y 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbo-nitrilo. 4-(Ciclobutilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (889 mg, 4.04 mmol; síntesis descrita en la presente) se disolvió en DCM (20 mL) y se enfrió a 0°C. A esta mezcla, se agregó mCPBA (2.1 g, 12.1 mmol) en forma de porción y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa fue extraída tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar una mezcla de 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(ciclo-butilamino)-2-

(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo como un aceite grueso amarillo (893 mg crudo), que se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 237.2/253.2 $[M+H]^+$.

B. 4-(Ciclobutilamino)-2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)-pirimidina-5-carbonitrilo. A la mezcla de 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(ciclobutilamino)-2-(metil-sulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (424 mg, aproximadamente 1.93 mmol) del paso previo se agregó (1r,4r)-4-aminociclohexanol (244 mg, 2.12 mmol), 1,4-dioxano (50 mL) y DIEA (1.2 g, 9.65 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 100°C durante la noche. Después de eliminar todos los solventes volátiles bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice (50% acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (305 mg, 1.06 mmol, 55.4% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 288.2 $[M+H]^+$.

C. 4-(Ciclobutilamino)-2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)-pirimidina-5-carboxamida. A una solución de 4-(ciclobutilamino)-2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (305 mg, 1.06 mmol) en DMSO (6 mL) se agregó solución de peróxido de hidrógeno acuoso (600.1 mg, 30%, 5.3 mmol), y después solución de hidróxido de sodio acuoso (1 mL, 6 mol/L, 5.3 mmol). La mezcla fue agitada a 50°C durante 0.5 horas, y después se agregó agua y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Las concentraciones bajo presión reducida dieron el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (0-10% metanol en DCM) para dar el compuesto del título (248.2 mg, 0.81 mmol, 76.6% rendimiento). ^1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.07 – 4.96 (m, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 3.80 – 3.79 (m, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.15 – 1.97 (m, 6H), 1.91 – 1.88 (s, 2H), 1.55 – 1.19 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 306.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32: 2-(ter-Butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-Metilciclohex-3-enilcarbamato de (R)-ter-butilo y 4-metilciclohex-3-enilcarbamato de (S)-ter-butilo. A una solución de agitación de una mezcla de (R)-4-metilciclohex-3-enamina y (S)-4-metilciclohex-3-enamina (40.2973 g, 359 mmol; preparado como se describe en *J. Org. Chem. 1992, 57, 3454 – 3462*) en éter etílico (498 mL) a 0°C se agregó una solución de di-ter-butil-dicarbonato (81 g, 362 mmol) en éter etílico (100 mL) en forma de gotas en 30 minutos. La reacción fue agitada a 0°C durante 1 hora, se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente en 4 horas, y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se tituló con hexanos (500 mL), se agitó durante 5 minutos a 0°C, después se filtró y lavó con hexanos (50 mL) para dar una primera cosecha de producto (~55 g). El filtrado se concentró bajo presión reducida, se tituló con hexanos y el precipitado se filtró para dar una segunda cosecha de producto (~15 g). Esto se repitió para dar una tercera cosecha de producto (4.25 g). Se combinaron las tres cosechas para dar una mezcla de 4-metilciclohex-3-enilcarbamato de (R)-ter-butilo y 4-metilciclohex-3-enilcarbamato de (S)-ter-butilo (74.25 g, 351 mmol, 98% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 6.72 (d, J=7.42 Hz, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 3.35 – 3.47 (m, 1H), 1.93 (br. s., 5H), 1.60 (s, 3H), 1.32 – 1.44 (m, 10H).

B. (1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo, (1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo, (1S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo, (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo. A una solución de agitación de una mezcla de 4-metilciclo-hex-3-enilcarbamato de (S)-ter-butilo (13 g, 61.6 mmol) en THF (780 mL) a 0°C se agregó 1M complejo de THF de borano (277 mL, 277 mmol). La solución fue agitada a 0°C, se dejó llegar a temperatura ambiente en 1 hora, y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción fue extinguida muy lentamente con agua (330 mL), se diluyó con etanol (326 mL) y se basificó con 5N hidróxido de sodio acuoso (316 mL, 1.54 mol). A la mezcla

bifásica de agitación se agregó lentamente 30% peróxido de hidrógeno (308 mL, 3.08 mol) y la mezcla resultante se calentó a 45°C durante 20 horas. La reacción cruda se extinguió con sulfito de sodio acuoso saturado (573 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 1 L). las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo. La reacción anterior fue repetida 5 veces (usando 3 x 13 g y 2 x 11 g material de partida). Los productos crudos combinados de todas las 6 reacciones se purificaron por cromatografía de gel de sílice (0-100% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron bajo presión reducida para dar una mezcla de (1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo, (1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo, (1S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo y (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo (55 g, 242 mmol, 72% rendimiento) como un sólido. Los 4 estereoisómeros constituyentes se separaron por SFC quiral preparativo utilizando múltiples inyecciones sobre una serie de 3 columnas separadas. Primera columna: ChiralPak AD-H, 250x50 mm I.D., 25% metanol isocrático en CO_2. Segunda columna: ChiralPak AD-H, 250x50 mm I.D., metanol isocrático 25% metanol isocrático en CO_2. Tercera columna: ChiralPak AD-H, 250x50 mm I.D., 15% etanol isocrático en CO_2. Los isómeros separados se caracterizaron en una escala analítica ChiralPak AD-3 columna, 150x4.6 mm I.D., 5-40% metanol (con 0.05% dietilamina) en CO_2 (15 minutos de tiempo de funcionamiento) y marcados como Intermediario 1 a Intermediario 4.

Intermediario 1: 2.0 g (8.72 mmol, 3.6% rendimiento de purificación SFC). Tiempo de retención: 4.77 minutos. MS (ESI): *m/z* 252.1 $[M+23]^+$.

Intermediario 2: 1.5 g (6.54 mmol, 2.7% rendimiento de purificación SFC). Tiempo de retención: 5.08 minutos. MS (ESI): *m/z* 252.1 $[M+23]^+$.

Intermediario 3: 16.0 g (69.78 mmol, 29.1% rendimiento de purificación SFC). Tiempo de retención: 5.48 minutos. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 6.64 – 6.86 (m, 1H), 4.43 – 4.60 (m, 1H), 3.10 – 3.29 (m, 1H), 2.81 – 2.96 (m, 1H), 1.84 – 2.01 (m, 1H), 1.49 – 1.72 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.98 – 1.14 (m, 3H), 0.76 – 0.96 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 252.1 $[M+23]^+$.

Intermediario 4: 18.5 g (80.68 mmol, 33.6% rendimiento de purificación SFC). Tiempo de retención: 7.79 minutos. MS (ESI): *m/z* 252.1 $[M+23]^+$.

Una estructura de cristal de rayos X de molécula pequeña fue resuelta para Intermediario 3 y se demostró que la estructura era **(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo.** La estructura de rayos X fue resuelta de la siguiente manera. Se llevaron a cabo estudios de difracción de rayos X de cristal individual en un difractómetro Bruker Kappa APEX CCD equipado con radiación de Cu K_α (λ = 1.5478). Cristales del compuesto crecieron por difusión de vapor de hexanos en una solución de hexanos/THF. Se montó una aguja de 0.21 x 0.05 x 0.03 mm incolora en un Cryoloop con aceite Paratone. Se recolectaron datos en un chorro de gas de nitrógeno a 120(2) K usando escaneos ϕ y ω. La distancia de cristal a detector fue 60 mm usando tiempo de exposición variable (2s-20s) dependiendo de θ con un ancho de escaneo de 1.0°. La recolección de datos fue 97.0% completa a 68.00° en θ. Un total de 9000 reflexiones se recolectó cubriendo los índices, -33<=h=32, -31<=k<=30, -6<=1<=5. Se descubrió que 2554 reflexiones eran independientes de simetría, con un R_{int} de 0.0602. La indexación y el refinamiento celular de unidad indicó una superficie rombohedral, hexagonal. El grupo de espacio fue *R3*. Los datos fueron integrados usando el programa de software Bruker SAINT y escalado usando el programa de software SADABS. La solución por métodos directos (SHELXS) produjo un modelo de fase completa consistente con la estructura de **(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de ter-butilo.**

Todos los átomos de no hidrógeno se refinaron aniso-trópicamente por cuadrados de matriz completa (SHELXL-97). Todos los átomos de hidrógeno fueron colocados usando un modelo de montar. Sus posiciones fueron detenidas relativas a su átomo origen usando el comando HFIX apropiado en SHELXL-97.

C. Clorhidrato (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol. Para agitar vigorosamente metanol (149 mL) a 0°C se agregó cloruro de acetilo (15.87 mL, 223 mmol) y la mezcla resultante agitada durante 10 minutos. A esta solución se agregó (1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metil-ciclohexilcarbamato de ter-butilo (17.08 g, 74.5 mmol) y la mezcla fue agitada durante 22 horas a temperatura ambiente. La reacción cruda se concentró y después tituló con éter etílico (2 x 300 mL) para dar clorhidrato de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (12.2 g, 73.6 mmol, 99% rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.02 (br. s., 3H), 4.77 (d, J=5.86 Hz, 1H), 2.85 – 3.10 (m, 2H), 2.03 – 2.21 (m, 1H), 1.83 (d, J=11.71 Hz, 1H), 1.65 (dd, J=13.47, 3.32 Hz, 1H), 1.24 (q, J=11.58 Hz, 2H), 1.12 (dd, J=6.05, 3.32 Hz, 1H), 0.82 – 1.03 (m, 4H).

D. 5-Bromo-N-ter-butil-4-(metiltio)pirimidin-2-amina. A 5-bromo-2-cloro-4-(metiltio)pirimidina (3 g, 12.53 mmol) en dioxano (12.53 mL) se agregó 2-metilpropan-2-amina (7.93 mL, 75 mmol). La mezcla fue agitada a 100°C durante la noche en un recipiente sellado. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 100 mL acetato de etilo y se lavó con 50 mL de 1M solución acuosa de fosfato de hidrógeno de sodio. La capa acuosa fue extraída de nuevo con 50 mL acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron para dar 5-bromo-N-ter-butil-4-(metiltio)-pirimidin-2-amina (3.4 g, 12.31 mmol, 98% rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.61 – 8.72 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.95 – 7.17 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). MS (ESI): *m/z* 276.0 $[M+1]^+$ y 278.2 $[M+1]^+$.

E. 2-(ter-Butilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo. 5-Bromo-N-ter-butil-4-(metiltio)pirimidin-2-amina (3400 mg, 12.31 mmol), polvo de zinc (201 mg, 3.08 mmol), cianuro de zinc (940 mg, 8.00 mmol), 1,1´-bi-(difenilfosfino)-ferroceno (552 mg, 0.985 mmol), tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (564 mg, 0.616 mmol), y DMF (20.5 mL) se combinaron y calentaron a 90°C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con 125 mL acetato de etilo y 50 mL de agua y después se filtró a través de una almohadilla de Celita. Las capas de filtrado se separaron y la capa acuosa fue extraída con 75 mL acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con 2 x 50 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a un aceite bajo presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-30% acetato de etilo/hexano) para dar 2-(ter-butilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (2.26 g, 10.17 mmol, 83% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.37 – 8.51 (m, 1H), 7.85 – 8.10 (m, 1H), 2.53 – 2.62 (m, 3H), 1.41 (s, 9H). MS (ESI): *m/z* 223.1 $[M+1]^+$.

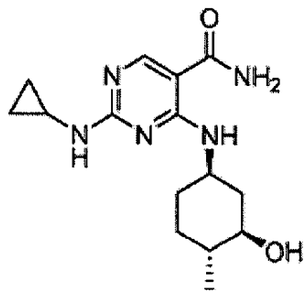
F. 2-(ter-Butilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 2-(ter-butilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (0.6 g, 2.70 mmol) en DMSO (7 mL) se agregó 6M solución de hidróxido de sodio acuoso (2.249 mL, 13.49 mmol) y 30% solución de peróxido de hidrógeno acuoso (1.530 mL, 13.49 mmol) a 0°C. Después, la mezcla se agitó a 50°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La

concentración del filtrado bajo presión reducida dio el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (5% metanol en DCM) para dar 2-(ter-butilamino)-4-(metil-tio)pirimidina-5-carboxamida (0.462 g, 1.922 mmol, 71.2% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 241.0 $[M+1]^+$.

G. 2-(ter-Butilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 2-(ter-butilamino)-4-(metiltio)-pirimidina-5-carboxamida (0.1 g, 0.416 mmol) en cloroformo (12 mL) se agregó en forma de porción 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (0.130 g, 0.499 mmol). La solución amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo como un sólido blanco. Se agregó acetato de etilo (1 mL) y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se filtraron, lavaron con acetato de etilo, y se secaron al vacío para dar 2-(ter-butilamino)-4-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carboxamida (0.092 g, 0.359 mmol, 86% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 257.3 $[M+1]^+$.

H. 2-(ter-Butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una suspensión de 2-(ter-butilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (0.092 g, 0.359 mmol) y clorhidrato de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (0.065 g, 0.395 mmol) en DMF (2 mL) se agregó N-etil-N-isopropil-pronan-2-amina (0.157 mL, 0.897 mmol) y la reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida y después agua helada (20 mL) se agregó al residuo. La mezcla resultante fue agitada vigorosamente durante 1 hora y después el producto se filtró, lavó con agua y se secó al vacío para dar 2-(ter-butilamino-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida (0.074 g, 0.230 mmol, 64.1% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.94 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 6.69 (br. s., 1H), 4.59 (d, *J*=5.47 Hz, 1H), 3.87 (br. s., 1H), 2.92 – 3.01 (m, 1H), 2.14 (d, *J*=10.15 Hz, 1H), 1.91 (d, *J*=11.71 Hz, 1H), 1.67 (dd, *J*=13.28, 3.12 Hz, 1H), 1.07 – 1.24 (m, 3H), 0.91 – 0.99 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 322.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 33: 2-(Ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida

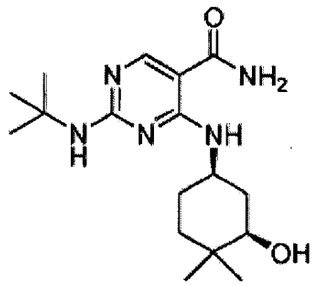


A. 2-(Ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución de 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metilsufonil)-pirimidina-3-carbonitrilo (362 mg, 1.166 mmol; síntesis descrita en la presente) en NMP (5.832 mL), se agregó ciclopropanamina (0.485 mL, 7.00 mmol). La reacción fue agitada a 80°C durante 5 horas en un recipiente sellado y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-60% acetato de etilo/hexano) para dar 2-(ciclopropil-amino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (265 mg, 0.922 mmol, 79% rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 6.99 – 8.32 (m, 3H), 4.54 (d, *J*=5.08 Hz, 1H), 3.85 – 4.13 (m, 1H), 2.80 – 3.03 (m, 1H), 2.58 – 2.75 (m, 1H), 1.50 – 2.08 (m, 3H), 1.03 – 1.42 (m, 3H), 0.88 (d, *J*=6.25 Hz, 4H), 0.29 – 0.68 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 288.1 $[M+1]^+$.

B. 2-(Ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. 2-(Ciclopropil)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (265 mg, 0.922 mmol) se disolvió en DMSO (9.222 mL). A la solución se agregó 10 gotas de 50% hidróxido de sodio acuoso seguido por 10 gotas de 30% peróxido de hidrógeno acuoso a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante fue agitada a 50°C durante 2 horas y después se agregó lentamente a 60 mL de agua helada. El precipitado resultante fue agitado durante 30 minutos, se filtró y lavó con agua. Los sólidos se secaron en un horno al vacío durante la noche a 45°C para dar 2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (229 mg, 0.750 mmol, 81% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.73 – 8.95 (m, 1H), 8.18 – 8.42 (m, 1H), 7.17 – 7.37 (m, 1H), 4.39 – 4.62 (m, 1H), 3.75 – 3.99 (m, 1H), 2.81 – 3.06 (m, 1H), 2.53 – 2.74 (m, 1H), 2.09 – 2.34 (m, 1H), 1.82 – 2.05

(m, 1H), 1.50 – 1.69 (m, 1H), 0.99 – 1.24 (m, 3H), 0.81 – 0.98 (m, 4H), 0.50 – 0.67 (m, 2H), 0.26 – 0.47 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 306.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 34: 2-(ter-Butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4,4-Dimetilciclohex-2-enol. Se agregó borohidrato de sodio (5.03 g, 133 mmol) en forma de porción a una solución agitada de 4,4-dimetilciclohex-2-enona (15.0 g, 121 mmol) en metanol (403 mL) en un baño de agua. Una vez completa la adición, la solución se dejó agitar bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y la mayoría del metanol fue eliminado bajo presión reducida. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a un aceite bajo presión reducida para dar 4,4-dimetilciclohex-2-enol (13.4 g, 106 mmol, 88% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 5.41 – 5.57 (m, 1H), 5.24 – 5.42 (m, 1H), 4.61 (d, *J*=5.47 Hz, 1H), 3.82 – 3.99 (m, 1H), 1.65 – 1.83 (m, 1H), 1.21 – 1.59 (m, 3H), 0.93 (d, *J*=15.23 Hz, 6H).

B. 2-(4,4-Dimetilciclohex-2-enil)isoindolina-1,3-diona. Tri-fenilfosfina soportada por resina (32.7 g, 106 mmol), isoindolina-1,3-diona (17.19 g, 117 mmol), y 4,4-dimetilciclohex-2-enol (13.4 g, 106 mmol) se combinaron y se agregó THF (197 mL). La mezcla fue agitada y enfriada a 0°C, después se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (21.09 mL, 107 mmol) en forma de gotas en dos minutos. La reacción fue agitada y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y después concentró a un sólido amarillo bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo (200 mL) y los sólidos resultantes se filtraron una vez más. El filtrado de acetato de etilo con agua

(100 mL), la capa acuosa extraída con acetato de etilo (100 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y concentraron a un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-20% acetato de etilo/hexano) para dar 2-(4,4-dimetilciclohex-2-enil)isoindolina-1,3-diona (11.59 g, 45.4 mmol, 42.8% rendimiento) como un aceite. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.84 (s, 4H), 5.51 – 5.62 (m, 1H), 5.43 (d, *J*=10.15 Hz, 1H), 4.59 – 4.74 (m, 1H), 2.14 – 2.30 (m, 1H), 1.67 – 1.81 (m, 1H), 1.44 – 1.68 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); MS (ESI): *m/z* 256.2 $[M+1]^+$.

C. Mezcla de 2-((1R,2S,3S)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetil-ciclohexil)isoindolina-1,3-diona, 2-((1S,2R,3R)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolina-1,3-diona, 2-((1R,2R,3R)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolina-1,3-dona, 2-((1S,2S,3S)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolina-1,3-diona. A una solución de 2-(4,4-dimetilciclohex-2-enil)-isoindolina-1,3-diona (11.59 g, 45.4 mmol) en cloroformo (110 mL) y etanol (3.83 mL) se agregó N-bromosuccinimida (10.34 g, 58.1 mmol) como un sólido sobre algunos minutos a temperatura ambiente. Después de completar la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con 1 M solución acuosa de tiosulfato de sodio (100 mL). La capa acuosa fue extraída con cloroformo (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a un aceite. A este aceite se agregó 150 mL THF (150 mL) y 1 N solución acuosa de ácido clorhídrico (30 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El THF fue eliminado bajo presión reducida y la capa acuosa resultante se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y 75 mL de una mezcla 1:1 de agua:solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y el acuoso fue extraído de nuevo con acetato de etilo (75 mL). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato se magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-25% acetato de etilo/hexano) para dar una mezcla de 2-((1R,2S,3S)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolina-1,3-diona, 2-((1S,2R,3R)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-isoindolina-1,3-diona, 2-((1R,2R,3R)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetil-ciclohexil)isoindolina-1,3-diona y 2-((1S,2S,3S)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolina-1,3-diona (11.4 g, 32.4 mmol, 71.3% rendimiento. MS (ESI): *m/z* 374.5 $[M+1]^+$ y 376.5 $[M+1]^+$.

D. Mezcla de 2-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-isoindolina-1,3-diona y 2-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-isoindolina-1,3-diona. Una mezcla de 2-((1R,2S,3S)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolina-1,3-diona, 2-((1S,2R,3R)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolina-1,3-diona, 2-((1R,2R,3R)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolina-1,3-diona y 2-((1S,2S,3S)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-iso-indolina-1,3-diona (5.7 g, 16.18 mmol) se disolvió en tolueno (90 mL) y metanol (9 mL). A la solución se agregó hidrato de tributilestaño (5.66 mL, 21.04 mmol) en 10 minutos vía jeringa bajo nitrógeno, seguido por azobisisobutironitrilo (0.266 g, 1.618 mmol) en una porción. La mezcla se dejó agitar a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-50% acetato de etilo/hexano) produciendo una mezcla de 2-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclo-hexil)isoindolina-1,3-diona y 2-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclo-hexil)isoindolina-1,3-diona (0.9 g, 3.29 mmol, 20.35% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.82 (s, 4H), 4.51 – 4.80 (m, 1H), 3.80 – 4.03 (m, 2H), 2.84 – 3.11 (m, 1H), 1.49 – 1.67 (m, 3H), 1.37 – 1.47 (m, 1H), 1.22 – 1.13 (s, 3H), 0.80 – 0.93 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 274.0 $[M+1]^+$. La regioquímica de la mezcla de producto fue verificada por difracción de cristal de rayos X de molécula pequeña. La estructura de rayos X fue resuelta de la siguiente manera. Se llevaron a cabo estudios de difracción de rayos X de único cristal en un equipo difractómetro Bruker Kappa APEX-II CCD con radiación Mo K_α ((λ = 0.71073 Å). Cristales crecieron por difusión de vapor de pentano en una solución de DCM. Se montó una placa de 0.25 x 0.20 x 0.05 mm incolora en un Cryoloop con aceite Paratone. Se recolectaron datos en un chorro de gas de nitrógeno a 90(2) K usando escaneos ϕ y ω. La distancia de cristal a detector fue 60 mm y el tiempo de exposición fue 20 segundos por marco usando un ancho de escaneo de 0.5°. La recolección de datos fue 100% completa a 25.00° en θ. Un total de 10827 reflexiones se recolectó cubriendo los índices, -21<=h=12, -7<=k<=8, -28<=1<=29. Se descubrió que 2892 reflexiones eran independientes de simetría, con un R_{int} de 0.0821. La indexación y el refinamiento celular de unidad indicó una superficie primitiva, ortorómbica. El grupo de espacio fue *P*bcn. Los datos fueron integrados usando el programa de software Bruker SAINT y escalado usando el programa de software SADABS. La solución por métodos directos (SHELXS) produjo un modelo de fase completa consistente con la estructura propuesta de una mezcla del par enantiomérico **2-**

((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimeticiclohexil)-isoindolina-1,3-diona y 2-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-isoindolina-1,3-diona.

Todos los átomos de no hidrógeno fueron refinados aniso-trópicamente por cuadrados de matriz completa (SHELXL-97). Todos los átomos de hidrógeno fueron colocados usando un modelo de montado. Sus posiciones se detuvieron con respecto a su átomo origen usando el comando HFIX apropiado en SHELXL-97.

E. Mezcla de clorhidrato de (1R,5R)-5-amino-2,2-dimetil-ciclohexanol y clorhidrato de (1S,5S)-5-amino-2,2-dimetilciclo-hexanol. A una mezcla de 2-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-isoindolina-1,3-diona y 2-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)-isoindolina-1,3-diona (1.1 g, 4.02 mmol) en etanol (50 mL) se agregó hidrato de hidracina (0.195 mL, 4.02 mmol). La solución resultante se dejó agitar a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el pH fue ajustado a <2 vía adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado. El precipitado se filtró, enjuagó con etanol, y después el filtrado resultante se concentró a 20 mL bajo presión reducida. Un volumen igual de agua se agregó y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los sólidos se filtraron, enjuagaron con agua, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un sólido que se secó en un horno al vacío por algunas horas para dar una mezcla de clorhidrato de (1R,5R)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol y clorhidrato de (1S,5S)-5-amino-2,2-dimetilciclo-hexanol (836 mg, 4.65 mmol, 115% rendimiento) que se usó sin más purificación. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 7.87 – 8.21 (m, 3H), 2.98 – 3.23 (m, 1H), 2.75 – 3.02 (m, 1H), 1.49 – 1.92 (m, 2H), 1.26 – 1.47 (m, 3H), 0.96 – 1.16 (m, 1H), 0.48 – 0.93 (m, 6H).

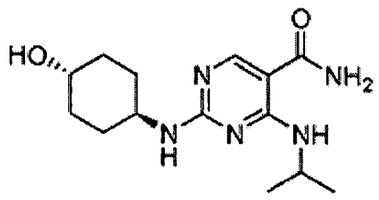
F. 2-(ter-Butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida y 2-(ter-butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una suspensión de agitación de 2-(ter-butilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (375 mg, 1.46 mmol) y una mezcla de clorhidrato de (1R,5R)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol y clorhidrato de (1S,5S)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol (342 mg, 1.902 mmol) en DMF (4.877 mL) se agregó DIEA (0.767 mL, 4.39 mmol) y la reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida y después se purificó usando HPLC semi-preparativa de fase invertida (5-80% acetonitrilo +

0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen producto se concentraron bajo presión reducida y se redisolvieron en una mezcla de acetato de etilo (125 mL) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (75 mL). Las capas combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en metanol (5 mL), pasó sobre un tubo Varian StratoSpheres HCO3 resina SPE para eliminación de TFA (0.9 mmol equivalente de bicarbonato), y después se concentró bajo presión reducida para dar un aceite que se trituró con éter dietílico y se reconcentró para dar sólidos. Los sólidos se secaron por algunas horas en un horno al vacío a 45°C para dar una mezcla de 2-(ter-butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida y 2-(ter-butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (373 mg, 1.112 mmol, 76% rendimiento).

G. Separación SFC de una mezcla de 2-(ter-butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida y 2-(ter-butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. Una mezcla de los enantiómeros 2-(ter-butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida y 2-(ter-butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (373 mg) se separó por SFC quiral preparativo utilizando una columna ChiralPak AD-H, 250x30 mm I.D. con un 32% etanol isocrático + 0.1% hidróxido de amonio en gradiente de CO_2 a 50 mL/min velocidad de flujo. El isómero de elución más rápida fue señalado como pico 1 y se obtuvo 155 mg (0.462 mmol). El isómero de elución más lenta fue señalado como pico 2 y se obtuvo 170.0 mg (0.502 mmol). Pico 1: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.82 – 9.11 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.50 – 6.82 (m, 1H), 4.40 – 4.72 (m, 1H), 3.72 – 4.01 (m, 1H), 3.01 – 3.25 (m, 1H), 1.83 – 1.99 (m, 1H), 1.65 – 1.81 (m, 1H), 1.37 (s, 13H), 0.89 – 0.95 (m, 3H), 0.72 – 0.88 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 336.2 $[M+1]^+$. Pico 2: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.15 (dt, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.34 – 1.05 (m, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). MS (ESI): *m/z* 336.2 $[M+1]^+$. Por comparación de potencia de SAR con compuestos similares de estereoquímica absoluta conocida provista en la presente, Pico 1 fue asignado

como **2-(ter-butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida**. Pico 2 fue asignado como **2-(ter-butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida.**

Ejemplo 35: 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-(Isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo. 4-Cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (900 g, 3.87 mmol) etanol (12 L), DIEA (876 mL, 5.05 mol) e isopropilamina (379 mL, 4.45 mol) se combinaron y mezclaron a temperatura ambiente por 4 horas. Una cantidad adicional de isopropilamina (50 mL, 0.59 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se diluyó con agua (2 L). La capa acuosa fue extraída con cloroformo (2 x 3 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (1042 g, 4.08 mol, >100% rendimiento, contaminado con DIEA de rastreo) como un aceite café pálido que se usó sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 256.4 $[M+1]^+$.

B. Ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico. 4-(Isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (1042 g, 4.08 mol, >100%, contaminado con rastro de DIEA) se disolvió en etanol (10 L) y a la solución resultante se agregó un 2M solución de hidróxido de sodio (3.87 L, 7.74 mol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con 2 L de agua y después se lavó con éter metilo t-butílico (2 x 1.2 L). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 4.2-4.5 con una solución 2N ácido clorhídrico. Los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración, lavados con agua (2 L) y hexanos (2 L) y después se secaron durante la noche en un horno al vacío a 45°C para dar

ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (848 g, 96.5% rendimiento en 2 pasos) como un sólido blanco crudo. MS (ESI): *m/z* 228.1 $[M+1]^+$.

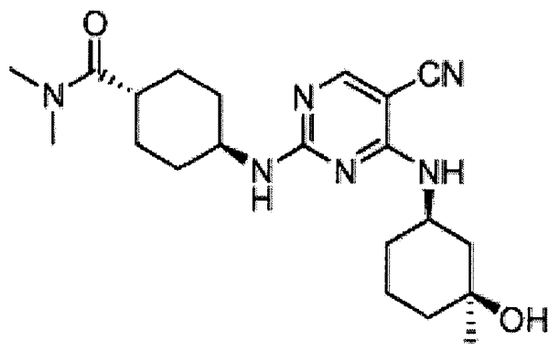
C. 4-(Isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (180 g, 0.792 mmol) y HOBt (123 g, 0.911 mol) en THF anhidro (6.9 L) se agregó en forma de gotas una mezcla de EDC (174.6 g, 0.911 mol) en acetonitrilo (3.7 L) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente y después se agregó una solución de hidróxido de amonio acuoso (989 mL, 28-30% concentrado, 10 equivalente) en forma de gotas en 30 minutos. La mezcla resultante se calentó con cuidado a reflujo durante 3 horas y después se concentró bajo presión reducida. El residuo restante se diluyó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 L) y después se extrajo dos veces con acetato de etilo (9 L y 2 L, respectivamente). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (4 L), agua (4 L), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar 4-(isopropil-amino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxamida (171.2 g, 95.5% rendimiento) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 227.4 $[M+1]^+$.

D. 4-(Isopropilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (170 g, 0.751 mol) en cloroformo (22 L) se agregó en forma de porción 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (235.6 g, 0.902 mol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una cantidad adicional de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (19.6 g, 0.075 mol) se agregó y la mezcla entonces se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo como un sólido blanco. Los sólidos fueron titulados con acetato de etilo (1.5 L) a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtraron, se lavaron con acetato de etilo (250 mL), y se secaron en un horno al vacío durante la noche a 45°C para dar 4-(isopropilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (167.7 g, 92% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 243.2 $[M+1]^+$.

E. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(isopropilamino)-pirimidina-5-carboxamida. Una mezcla de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (262.4 g, 2.278 mol) y DMF anhidro (79 mL) se calentó a 100°C. A esta mezcla se agregó en forma de porción 4-(isopropilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (157.7 g, 0.651 mol). La mezcla resultante se dejó agitar bajo una atmósfera de nitrógeno a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para

eliminar DMF. Al residuo restante se agregó agua (2 L) y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 x 2 L). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (2 x 2 L), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida hasta que el volumen restante alcanzó 500 mL. El material restante se filtró y lavó con acetato de etilo (800 mL). El producto se secó a 45°C en un horno al vacío durante la noche. El producto se tituló con agua (2.1 L) durante 4.5 horas a 50°C, se filtró y después se secó a 45°C en un horno al vacío para dar 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida (134 g, 70% rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.71 – 9.01 (m, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.42 – 7.70 (m, 1H), 6.67 – 7.12 (m, 2H), 4.51 (d, *J*=3.94 Hz, 1H), 3.98 – 4.25 (m, 1H), 3.51 – 3.77 (m, 1H), 3.34 – 3.41 (m, 1H), 1.82 (br. s., 4H), 1.06 – 1.33 (m, 10H). MS (ESI): *m/z* 294.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 36: (1R,4r)-4-(5-Ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclo-hexilamino)pirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexano-carboxamida



A. (1r,4r)-4-(Dimetilcarbamoil)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. Una mezcla de ácido (1r,4r)-4-(ter-butoxicarbonilamino)ciclo-hexanocarboxílico (7.5 g, 30.8 mmol), EDC (20.09 g, 105 mmol), HOBt (16.05 g, 105 mmol) en NMP (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución de dimetilamina (46.2 mL, 92 mmol) (2.0 M en THF) se agregó y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 días. Se agregó agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con solución de carbonato de potasio acuoso saturado, seguido por 1M solución de cloruro de hidrógeno acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó para dar el producto deseado (5.8 g, 19.3 mmol, 96% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 294.1 $[M+1]^+$.

B. Clorhidrato de (1r,4r)-4-amino-N,N-dimetilciclohexano-carboxamida. Se disolvió (1r,4r)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil-carbamato de ter-butilo (8.27 g, 30.6 mmol) en dioxano (110 mL) y se agregó ácido clorhídrico (38.5 mL, 1267 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas, se agregó tolueno y el solvente se evaporó para dar el producto (6 g, 29.0 mmol, 95% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.22 (br. s., 3H), 3.01 (s, 3H), 2.86 – 2.98 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.93 – 2.04 (m, 2H), 1.72 (d, *J*=7.81 Hz, 2H), 1.31 – 1.48 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 171.4 $[M+1]^+$.

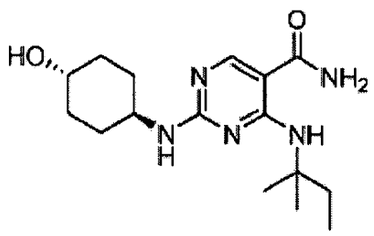
C. (1r,4r)-4-(5-Bromo-4-(metiltio)pirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida. A una suspensión de agitación de 5-bromo-2-cloro-4-(metiltio)pirimidina (1.5 g, 6.26 mmol) en etanol (7.5 mL) se agregó clorhidrato de (1r,4r)-4-amino-N,N-dimetilciclo-hexanocarboxamida (1.618 g, 7.83 mmol) y DIEA (3.28 mL, 18.79 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 80°C durante la noche. El etanol fue eliminado bajo presión reducida y el residuo restante se purificó usando cromatografía de gel de sílice (0-90% acetato de etilo en hexanos) para dar (1r,4r)-4-(5-bromo-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (1085 mg, 2.91 mmol, 46.4% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 373.0.1 $[M+1]^+$, 375.2 $[M+1]^+$.

D. (1r,4r)-4-(5-Ciano-4-(metiltio)pirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida. (1r,4r)-4-(5-bromo-4-(metiltio)-pirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (500 mg, 1.339 mmol), polvo de zinc (21.90 mg, 0.335 mmol), cianuro de zinc (102 mg, 0.871 mmol), 1,1-bi-(difenilfosfino)-ferroceno (60.0 mg, 0.107 mmol), tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (61.3 mg, 0.067 mmol), y N,N-dimetilacetamida (2.178 mL) se combinaron y la mezcla resultante se mezcló y calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (125 mL) y agua (50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita. Las capas de filtrado se separaron y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (75 mL). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a un aceite bajo presión reducida. El aceite se purificó usando cromatografía de gel de sílice (0-10% metanol en DCM) p ara dar (1r,4r)-4-(5-ciano-4-(metiltio)-pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (400 mg, 1.252 mmol, 93% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 320.2 $[M+1]^+$.

E. (1r,4r)-4-(5-Ciano-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida. A una solución de (1r,4r)-4-(5-ciano-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexano-carboxamida (400 mg, 1.252 mmol) en NMP (6.261 mL) a 0°C se agregó mCPBA (702 mg, 3.13 mmol). La reacción fue agitada durante 1 hora a 0°C y después a temperatura ambiente durante la noche. La solución entonces se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional asumiendo un rendimiento teórico de (1r,4r)-4-(5-ciano-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexano-carboxamida (440 mg, 1.25 mmol, 100% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 352.3 $[M+1]^+$.

F. (1R,4r)-4-(5-Ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil-amino)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida. A una solución de (1r,4r)-4-(5-ciano-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (440 mg, 1.252 mmol) en NMP (6.261 mL) se agregó clorhidrato de (1S,3R)-3-amino-1-metilciclohexanol (259 mg, 1.565 mmol) y DIEA (1.312 mL, 7.51 mmol). La reacción fue agitada a 80°C durante 4 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida y se purificó usando HPLC semi-preparativa de fase invertida (5-60% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Las fracciones que contienen producto se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en un metanol (5 mL), pasó sobre tubos Varian StratoSpheres HCO3 resin SPE para eliminación de TFA (0.9 mmol equivalente de bicarbonato por tubo), concentrado bajo presión reducida, y se secó durante la noche en un horno al vacío a 45°C para dar (1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil-amino)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (138 mg, 0.345 mmol, 27.5% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=7.81 Hz, 2H), 4.70 – 5.01 (m, 1H), 4.12 – 4.42 (m, 2H), 3.52 – 3.79 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.21 – 2.07 (m, 16H), 1.03 – 1.20 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 401.5 $[M+1]^+$.

Ejemplo 37: 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 2-(Metiltio)-4-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. Se disolvió 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (500 mg, 2.69 mmol) en DMF (5 mL), 2-metilbutan-2-amina (0.378 mL, 3.24 mmol) y DIEA (1.411 mL, 8.08 mmol) se agregaron y la reacción se calentó a 70°C durante la noche. LCMS mostró la masa de producto deseada como el pico dominante y ningún material de partida restante. La reacción fue eliminada de calor y dividida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue lavada una vez con salmuera antes de secar sobre sulfato de magnesio, se filtró y condensó. El material crudo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (0-80% acetato de etilo en hexano sobre 1650 mL; 40 mL/min). Se combinaron fracciones de producto, se evaporaron y se secaron al alto vacío para dar 2-(metiltio)-4-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (359 mg, 1.519 mmol, 56.4% rendimiento) como un sólido blanco; MS (ESI): *m/z* 236.9 $[M+1]^+$.

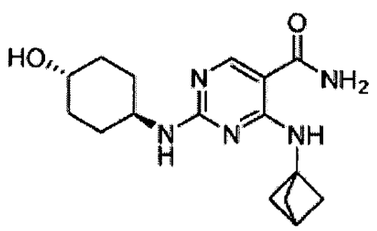
B. 2-(Metilsulfonil)-4-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carbo-nitrilo. 2-(Metiltio)-4-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (350 mg, 1.481 mmol) se disolvió en NMP (5 mL), y se enfrió a 0°C durante la adición de mCPBA (664 mg, 2.96 mmol) en forma de porción. La reacción se mantuvo a 0°C y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, LCMS mostró el producto deseado como el pico dominante y ningún material de partida presente. La mezcla de reacción cruda se usó directamente en el siguiente paso suponiendo rendimiento teórico de la sulfona; MS (ESI): *m/z* 269.2 $[M+1]^+$.

C. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(ter-pentilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo. A la mezcla de reacción cruda del paso previo se agregó clorhidrato de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (269 mg, 1.775 mmol) y DIEA (1.034 mL, 5.92 mmol). La reacción entonces se calentó a 70°C durante la noche. LCMS mostró el producto deseado como el pico dominante y ningún material de partida restante. La reacción fue eliminada del calor y después dividida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera antes de secar sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró bajo presión reducida. El material se purificó por HPLC semi-preparativa (5-80% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA). Las

fracciones de producto se combinaron y concentraron bajo presión reducida a un volumen <5 mL. El material entonces se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se disolvió en metanol y se lavó a través de una columna StratoSpheres SPE PL-HCO3 MP-Resin, eluyendo con metanol. La evaporación del solvente bajo presión reducida dio 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (200 mg, 0.659 mmol, 45% rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.07 – 8.24 (m, 1H), 7.24 – 7.63 (m, 1H), 5.67 – 5.95 (m, 1H), 4.56 (d, J=4.69 Hz, 1H), 3.35 – 3.60 (m, 2H), 1.74 – 1.96 (m, 6H), 1.09 – 1.43 (m, 10H), 0.72 – 0.86 (m, 3H); MS (ESI): *m/z* 304.1 $[M+1]^+$.

D. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(ter-pentilamino)-pirimidina-5-carboxamida. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (141 mg, 0.465 mmol) se disolvió en DMSO (3 mL) y 10 gotas de 50% hidróxido de sodio acuoso y 10 gotas de 30% peróxido de hidrógeno acuoso se agregaron a temperatura ambiente. La reacción entonces se calentó a 50°C. Después de 30 minutos, LCMS mostró el producto deseado como el pico dominante y ningún material de partida restante. La reacción fue eliminada del calor y agregada lentamente a ~50 mL de agua helada. El material resultante se dejó mezclar durante 3 horas antes de filtrar y secar al alto vacío a 60°C durante la noche. Se obtuvo 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(ter-pentilamino)-pirimidina-5-carboxamida (125 mg, 0.389 mmol, 84% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.00 (d, J=7.81 Hz, 1H), 4.53 (d, J=4.29 Hz, 1H), 3.38 (d, J=3.51 Hz, 2H), 1.74 – 1.92 (m, 6H), 1.36 (s, 7H), 1.13 – 1.31 (m, 4H), 0.80 (t, J=7.42 Hz, 3H); MS (ESI): *m/z* 322.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 38: 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo. Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (200 g, 0.86 mmol), clorhidrato de biciclo-[1.1.1]pentan-1-amina (171 g, 1.11 mol; preparado de conformidad con *Org. Lett.*, 13(17): 4746-4748 (2011)) y DIEA (278 g, 2.15 mol) en etanol (2.4 L) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, los solventes se concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo, que se diluyó con agua (1 L). La capa acuosa fue extraída con cloroformo (2 x 1 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación de los solventes dio el compuesto deseado (231 g, 0.83 mol, 96% rendimiento) como un aceite café pálido que se contaminó con cantidades de rastreo de DIEA. Este producto se usó en la siguiente reacción sin más purificación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 8.61 (s, 2H), 4.30 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.35 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

B. Ácido 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxílico. Se disolvió 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (120 g, 0.43 mmol) en etanol (1.5 L) seguido por adición de una solución de hidróxido de sodio acuoso (530 mL, 1.06 mol, 2M) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Después de evaporado el solvente bajo presión reducida (<42° temperatura de baño). La mezcla se diluyó con 500 mL de aguay se lavó con éter ter-butilo metílico (2 x 500 mL). La capa acuosa fue tratada con solución de ácido clorhídrico acuoso (2N) a pH 4.2-4.5. Los sólidos fueron recolectados por filtración seguido por lavado con agua (500 mL) y hexanos (500 mL). La torta húmeda se secó bajo presión reducida durante la noche a 45°C para dar el compuesto deseado (108 g, 0.43 mol, 100% rendimiento) como un sólido blanco crudo (116 mg, 0.365 mmol, 54.7% rendimiento); ^{1}H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ ppm 8.52 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.24 (s, 6H).

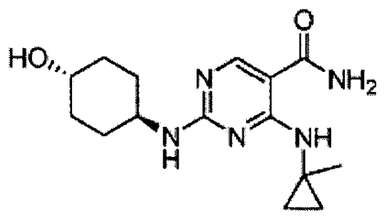
C. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de ácido 4-(biciclo-[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (108 g, 0.43 mol) y HOBt (67 g, 0.49 mol) en THF anhidro (4 L) se agregó en forma de gotas una mezcla de TDC (94 g, 0.49 mol) en acetonitrilo (2 L) a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a temperatura ambiente, hidróxido de amonio acuoso (600 mL, 28-30% concentrado, 10 equivalentes) se agregó en forma de

gotas en 30 minutos y después la mezcla se calentó a reflujo leve por 3 horas (60±5°C). Después de eso, todos los solventes fueron eliminados bajo presión reducida, la pasta/sólido residual se diluyó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 L) y la suspensión resultante se filtró para dar el compuesto deseado (100 g, 0.4 mol, 93% rendimiento) como un sólido esponjoso blanco crudo; MS (ESI): *m/z* 251.1 $[M+1]^+$.

D. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (76 g, 0.304 mol) en cloroformo (7 L) se agregó 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (143 g, 0.547 mol, 1.8 equivalente) y la solución amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo como un sólido blanco, que se diluyó con acetato de etilo (1.5 L) y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró, lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (73 g, 0.274 mol, 90% rendimiento) como un sólido blanco; MS (ESI): *m/z* 267.0 $[M+1]^+$.

E. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. Una mezcla de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (151.4 g, 1.314 mol) y DMF anhidro (500 mL) se calentó a ~100°C. A esta mezcla se agregó 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida en forma de porción (100 g, 0.376 mol) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ~45°C y DMF fue eliminado bajo presión reducida seguido por adición de agua (500 mL) y acetato de etilo (500 mL). La suspensión blanca resultante se filtró y lavó con acetato de etilo (50 mL). El sólido se secó a 55°C al vacío durante 48 horas para dar 100 g del producto crudo. A fin de deshacerse de rastros de solvente orgánico, el producto crudo fue suspendido en agua (1 L) y se agitó durante 4.5 horas manteniendo la temperatura interna a 50±1°C. La suspensión se filtró a 45-50°C y se enjuagó con agua (50 mL). La torta húmeda se secó al vacío a 45-50°C durante 48 horas para dar el compuesto deseado (92 g, 0.289 mol, 77% rendimiento); ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 8.26 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.56 – 3.58 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.98 – 2.06 (m, 4H), 1.32 – 1.39 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 318.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 39: 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. (1r,4r)-4-(5-Bromo-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)-ciclo-hexanol. Un frasco con el fondo redondo de 3 cuellos, 3 L fue equipado con un controlador de temperatura J-KEM, un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno. El frasco fue cargado con 5-bromo-2-cloro-4-(metiltio)pirimidina (100 g, 417.5 mmol), (1r,4r)-4-aminociclohexanol (76.4 g, 553.4 mmol), y etanol (1 L). DIEA (109 mL, 626.3 mmol) se agregó, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Análisis de TLC (1:1 hexanos/acetato de etilo) después de 20 horas indicó reacción completa. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó agua (300 mL) y un precipitado formado gradualmente. El sólido se filtró y lavó con agua para dar 111.7 g de un sólido blanco. El filtrado fue extraído con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a un semi-sólido. El semi-sólido se suspendió en 1:1 hexanos/acetato de etilo y se filtraron para dar 12.1 g adicional de un sólido blanco. Las dos cargas se combinaron para dar 123.8 g (93%) de (1r,4r)-4-(5-bromo-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)ciclohexanol como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 318, 320 $[M+1]^+$.

B. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(metiltio)-pirimidina-5-carbonitrilo. Un frasco de fondo redondo de 3 cuellos, 2 L fue equipado con un controlador de temperatura J-KEM, un agitador mecánico y una entrada de nitrógeno. El frasco fue cargado bajo nitrógeno con (1r,4r)-4-(5-bromo-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol (123.8 g, 389 mmol), cianuro de zinc (29.2 g, 249 mmol), polvo de zinc (6.36 g, 97 mmol) y *N,N*-dimetilacetamida (478 mL). Se agregó tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (17.8 g, 0.05 equivalente) y 1'1-bi-(difenilfosfino)-ferroceno (17.25 g, 0.08 equivalente), y la mezcla fue purgada con nitrógeno. La reacción se calentó a 100°C durante la noche. El análisis TLC (2:1 acetato de etilo/hexanos) después de 17 horas indicó reacción completa. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (2 L). La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de

Celita, y la almohadilla fue lavada con acetato de etilo (3 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 L) y salmuera (400 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró para eliminar la mayor parte del solvente, y se formó un precipitado beige. Los sólidos se filtraron y lavaron con acetato de etilo (2 x 50 mL) para dar 55 g (54%) de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo como un sólido beige. MS (ESI): *m/z* 265 $[M+1]^+$.

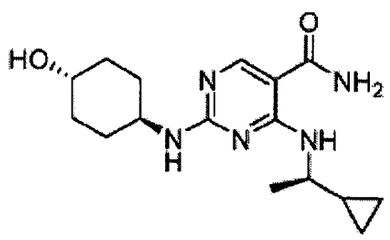
C. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carbonitrilo y 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)piridina-5-carbonitrilo. A una solución incolora agitada de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (0.700 g, 2.65 mmol) en NMP (10 mL) se agregó mCPBA (1.306 g, 5.83 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción entonces fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas hasta completar la reacción como se indica por LCMS. La mezcla de reacción se llevó a cabo en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 281.4 $[M+1]^+$ y 297.2 $[M+1]^+$.

D. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo. A la mezcla de reacción de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbo-nitrilo y 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carbonitrilo del paso previo se agregó DIEA (2.78 mL, 15.89 mmol) y clorhidrato de 1-metilciclopropanamina (0.627 g, 5.83 mmol). La reacción fue agitada a 90°C durante 16 horas. Al completar la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0% - 80% acetato de etilo en hexanos. La fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (0.147 g, 19% rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI): *m/z* 288.2 $[M+1]^+$.

E. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropil-amino)pirimidina-5-carboxamida. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil-amino)-4-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (0.225 g, 0.783 mmol) se disolvió en DMSO (15 mL). Se agregó hidróxido de sodio (50% en peso, 175 µ, 0.783 mmol) y 30% peróxido de hidrógeno (175 µL, 1.543 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. Al completar la reacción, como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se

enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 300 mL de agua helada. La capa acuosa fue extraída con 20% isopropanol en cloroformo (x3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de gel de sílice de fase invertida usando un gradiente de 0% - 90% metanol en agua. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropilamino)-pirimidina-5-carboxamida (0.181 g, 76% rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.06 (d, J=7.42 Hz, 1H), 4.53 (d, J=4.30 Hz, 1H), 3.59 – 3.70 (m, 1H), 3.35 – 3.46 (m, 1H), 1.96 (d, *J*=9.76 Hz, 1H), 1.85 (d, *J*=9.76 Hz, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.20 – 1.34 (m, 4H), 0.81 – 0.89 (m, 1H), 0.58 – 0.71 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 306.4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 40: 4-(R)-1-Ciclopropiletilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



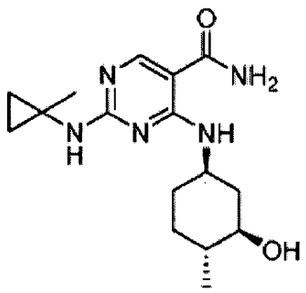
A. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(metiltio)-pirimidina-5-carboxamida. Un frasco de fondo redondo de 3 cuellos, 2 L fue equipado con un controlador de temperatura J-KEM, un agitador mecánico, y una entrada de nitrógeno. El frasco fue cargado con 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (54 g, 204.3 mmol; síntesis descrita en la presente) y DMSO (270 mL), y la solución se enfrió a 0°C. Solución de hidróxido de sodio (170 mL, 1021 mmol, 6 M en agua) y solución de peróxido de hidrógeno (99 mL, 1021 mmol, 35% en agua) se agregaron lentamente a la mezcla de reacción. Un exotermo a 30°C se observó. La reacción se calentó a 50°C durante 15 minutos. Análisis de TLC (10% metano/acetato de etilo) indicó reacción completa. La mezcla se enfrió a 10°C, se diluyó con agua (800 mL), y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró para dar 18 g de sólido crudo. Para recuperar más producto, el filtrado fue extraído con acetato de etilo (18 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 33 g de un sólido

crudo. Los sólidos crudos se combinaron y purificaron en gel de sílice eluyendo con 0-15% metanol/acetato de etilo para dar 26 g de un sólido blanco crudo. El sólido se suspendió en acetonitrilo y se filtró para dar 19.5 g (33%) de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida como un sólido blanco crudo; MS (ESI): *m/z* 283.3 $[M+1]^+$.

B. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carboxamida y 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida. A una solución amarilla agitada de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (0.400 g, 1.42 mmol) en NMP (5 mL) se agregó mCPBA (0.635 g, 2.83 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hora hasta completar la reacción como se indica por LCMS. La mezcla de reacción se llevó a cabo en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 298.0 $[M+1]^+$.

C. 4-((R)-1-Ciclopropiletilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A la mezcla de reacción de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida y 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida de la reacción previa se agregó DIEA (1.56 mL, 8.95 mmol) y (R)-1-ciclopropiletanamina (0.254 g, 2.98 mmol). La reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. Al completar la reacción, como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice de fase invertida usando un gradiente de 0% - 90% metanol en agua. Las fracciones deseadas se purificaron una vez más por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0% - 15% metanol saturado con amoniaco en DCM, seguido por HPLC semi-preparativa de fase invertida (0-50% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Fracciones que contienen producto se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en metanol (5 mL), pasó sobre tubos Varian StratoSpheres HCO3 resin SPE para eliminación de TFA (0.9 mmol equivalente de bicarbonato por tubo), y después se concentró bajo presión reducida para dar 4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (0.104 g, 22% rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.87 – 9.10 (m, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 6.68 – 7.02 (m, 1H), 4.51 (d, *J*=3.94 Hz, 1H), 3.52 – 3.72 (m, 2H), 3.36 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 4H), 1.12 – 1.32 (m, 8H), 0.95 (d, *J*=6.89 Hz, 1H), 0.25 – 0.50 (m, 3H), 0.10 – 0.23 (m, 1H); MS (ESI): *m/z* 320.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 41: 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 5-Bromo-N-(1-metilciclopropil)-4-(metiltio)pirimidin-2-amina. A una suspensión de agitación de 5-bromo-2-cloro-4-(metil-tio)pirimidina (1.0 g, 4.18 mmol) en etanol (6.0 mL) se agregó clorhidrato de 1-metilciclopropanamina (0.674 g, 6.26 mmol) y DIEA (2.188 mL, 12.53 mmol). La mezcla fue agitada a 90°C durante 16 horas. Al completar la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0% - 20% acetato de etilo en hexanos. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 5-bromo-N-(1-metilciclopropil)-4-(metiltio)pirimidin-2-amina (0.665 g, 58% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 276.2 $[M+1]^+$.

B. 2-(1-Metilciclopropilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo. Una suspensión negra de 5-bromo-N-(1-metilciclo-propil)-4-(metiltio)pirimidin-2-amina (0.665 g, 2.425 mmol), zinc (0.040 g, 0.606 mmol), cianuro de zinc (0.185 g, 1.577 mmol), 1,1′-bi(difenilfosfino)-ferroceno (0.109 g, 0.194 mmol), tri(dibencilideno-acetona)dipaladio(0) (0.111 g, 0.121 mmol), y *N,N'*-dimetilacetamida (6 mL) se descargó con nitrógeno y se calentó a 90°C durante 16 horas. Al completar la reacción, como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se diluyó con 125 mL acetato de etilo y 50 mL de agua y se filtró a través de una almohadilla de celita. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa fue extraída con 75 mL de acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con 2 x 50 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a un aceite. El aceite crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0% - 30% acetato de etilo en hexanos. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 2-(1-metilciclo-

propilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (0.449 g, 84% rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI): *m/z* 221.2 $[M+1]^+$.

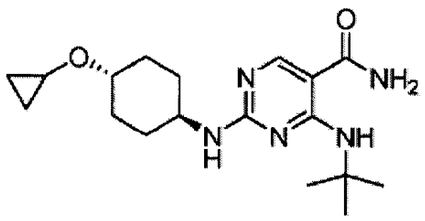
C. 2-(1-Metilciclopropilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución incolora agitada de 2-(1-metilciclo-propilamino)-4-(metiltio)-pirimidina-5-carbonitrilo (0.449 g, 2.04 mmol) en NMP (6 mL) se agregó mCPBA (1.142 g, 5.10 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción entonces fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora hasta completar la reacción como se indica por LCMS. La mezcla de reacción se llevó a cabo en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 253.3 $[M+1]^+$.

D. 4-((3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metil-ciclopropilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. A la mezcla de reacción de 2-(1-metilciclopropilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbo-nitrilo de paso previo se agregó DIEA (2.14 mL, 12.22 mmol) y clorhidrato de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (0.371 g, 2.241 mmol; síntesis descrita en la presente). La reacción fue agitada a 90°C durante 16 horas. Al completar la reacción, como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de 0% - 60% acetato de etilo en hexanos. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dar 4-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metil-ciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (0.185 g, 30% rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI): *m/z* 302.1 $[M+1]^+$.

E. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida. 4-((3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (0.181 g, 0.601 mmol) se disolvió en DMSO (6 mL). Diez gotas de 50% de hidróxido de sodio acuoso (0.047 mL, 0.901 mmol) y diez gotas de 30% peróxido de hidrógeno acuoso se agregaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. Al completar la reacción, como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 300 mL del agua helada. La capa acuosa fue extraída con 20% iPrOH/cloroformo (x3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla cruda se purificó por HPLC semi-preparativa en fase invertida (0-50% acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA, en 30 minutos). Fracciones que contienen producto se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en metanol (5 mL), pasó sobre tubos Varian StratoSpheres HCO3 resin SPE para eliminación de TFA (0.9 mmol equivalente de

bicarbonato por tubo), y después se concentró bajo presión reducida para dar 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida (0.069 g, 36% rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.79 – 8.92 (m, 1H), 8.28 – 8.39 (m, 1H), 7.32 – 7.48 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.83 – 3.97 (m, 1H), 2.89 – 3.08 (m, 1H), 2.18 – 2.31 (m, 1H), 1.97 – 2.08 (m, 1H), 1.61 – 1.74 (m, 1H), 1.35 (s, 4H), 1.05 – 1.26 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.64 Hz, 5H), 0.66 (s, 3H), 0.54 (br. s., 3H); MS (ESI): *m/z* 320.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 42: 4-(ter-Butilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexil)isoindolina-1,3-diona. A una solución de agitación de isobenzofuran-1,3-diona (90 g, 0.6 mol) y (1r,4r)-4-aminociclohexanol (70 g, 0.6 mol) en tolueno (250 mL) y DMF (250 mL) se agitó a 130°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua y el producto se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el producto deseado como un sólido blanco, que se usó para el siguiente paso sin más purificación (119 g, 0.48 mol, rendimiento: 81%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 2.40 – 2.29 (qd, J1=3.4 Hz, J2=130Hz, 2H), 2.12 – 2.09 (dd, J=6.2Hz, 2H), 1.78 – 1.74 (dd, J=6.6Hz, 2H), 1.49 – 1.39 (qd, J1=3.3Hz, J2=125Hz, 2H).

B. 2-((1r,4r)-4-(Viniloxi)ciclohexil)isoindolina-1,3-diona. Acetato de paladio (11 g, 0.048 mol) en etoxieteno (500 mL) se agitó a 0°C durante 15 minutos, seguido por la adición de una solución de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)isoindolina-1,3-diona (118 g, 0.48 mol) en etoxietano (1000 mL). La mezcla fue agitada a 60°C durante 3 días. Después de eso, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (16.7% - 25% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (80 g, 0.29 mol, rendimiento: 61%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 6.37 – 6.32 (dd, J=6.4Hz, 1H), 4.34 – 4.30 (dd, J=1.2Hz, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H),

4.04 – 4.02 (dd, J=2.0Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 2.40 – 2.29 (qd, J1=3.4Hz, J2=130.6Hz, 2H), 2.21 – 2.17 (dd, J=64Hz, 2H), 1.82 – 1.78 (dd, J=64Hz, 2H), 1.53 – 1.43 (qd, J=33Hz, J2=126.6Hz, 2H).

C. 2-((1r,4r)-4-Ciclopropilciclohexil)isoindolina-1,3-diona. A una mezcla agitada de éter dietílico (100 mL) e hidróxido de potasio (2.5 N, 50 mL) se agregó 1-nitrosourea (38 g, 0.37 mol) a 0°C. Después de 15 minutos, la fase de éter fue recolectada y agregada con cuidado a la mezcla de 2-((1r,4r)-4-(viniloxi)isoindolina-1,3-diona (10 g, 36.9 mmol) y acetato de paladio (826 mg, 3.69 mmol) en éter dietílico (100 mL) y DCM (100 mL). La solución resultante se agitó a 0°C durante 0.5 hora. El procedimiento de generación y adición de la solución eteral de diazometano entonces se repitió tres veces. Después de completar la reacción, el sólido en la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se recolectó y concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (25% acetato de etilo en éter de petróleo, después 33% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclo-hexil)isoindolina-1,3-diona (9.3 g, 32.6 mmol, rendimiento: 88%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 2.38 – 2.27 (qd, J1=3.6Hz, J2=130.6Hz, 2H), 2.21 – 2.18 (dd, J=6.4Hz, 1H), 1.79 – 1.76 (dd, J=6.4Hz, 2H), 1.50 – 1.33 (qd, J1=35Hz, J2=126Hz, 2H), 0.60 – 0.56 (m, 2H), 0.50 – 0.46 (m, 2H).

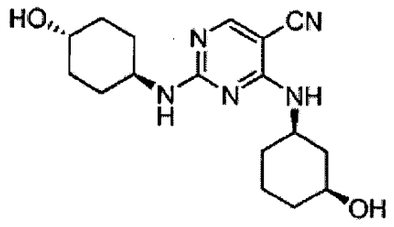
D. (1r,4r)-4-Ciclopropoxiciclohexanamina. Una mezcla de 2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil)isoindolina-1,3-diona (30 g, 0.10 mol) e hidrato de hidracina (18.9 g, 0.31 mol) en metanol (600 mL) se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado fue recolectado y concentrado para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (3.33% metanol en DCM) para dar (1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexanamina como un aceite amarillo (10 g, 64.5 mmol, rendimiento: 61%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 3.40 – 3.28 (m, 2H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.06 – 2.03 (d, J=3.8Hz, 2H), 1.88 – 1.85 (dd, J=6.2Hz, 2H), 1.34 – 1.24 (qd, J1=28Hz, J2=123.3Hz, 2H), 1.19 – 1.09 (qd, J1=28Hz, J2=123.3Hz, 2H), 0.56 – 0.51 (m, 2H), 0.49 – 0.44 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* 156.1 $[M+1]^+$.

E. 4-(ter-Butilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida. A una solución agitada de 4-(ter-butilamino)-2-(metil-tio)pirimidina-5-carboxamida (0.500 g, 2.081 mmol; síntesis descrita en la presente) en NMP (6 mL) se agregó mCPBA (0.933 g, 4.16 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura

ambiente durante 1 hora hasta completar la reacción como se indica por LCMS. La mezcla de reacción se llevó a cabo en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 273.2 $[M+1]^+$.

F. 4-(ter-Butilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida. A la mezcla de reacción de 4-(ter-butilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida del paso previo se agregó DIEA (1.5 mL, 8.33 mmol) y (1r,4r)-4-ciclopropoxiciclo-hexanamina (0.485 g, 3.12 mmol). La reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. Al completar la reacción, como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se agregó lentamente a ~70 mL de agua helada. Este producto se filtró, lavó con agua, seguido por una cantidad mínima de etanol y éter dietílico y después se secó para dar el compuesto del título 4-(ter-butilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclopropoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (0.214 g, 30% rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.02 – 7.08 (m, 1H), 3.57 – 3.67 (m, 1H), 2.20 (t, *J*=2.93 Hz, 1H), 1.99 – 2.09 (m, 2H), 1.85 – 1.94 (m, 2H), 1.41 (s, 11H), 1.28 (br. s., 5H), 0.37 – 0.46 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 348.3 $[M+1]^+$.

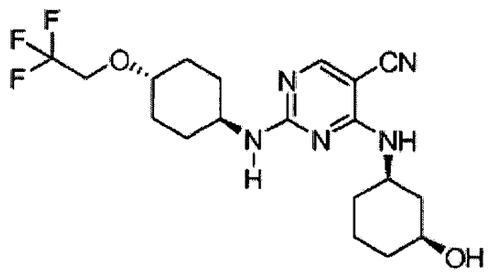
Ejemplo 43: 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo



A. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. 2-Cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo (240 mg, 0.950 mmol; síntesis descrita en la presente), clorhidrato de (1R,4R)-4-amino-ciclohexanol (216 g, 1.425 mmol), y carbonato de cesio (619 mg, 1.899 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (10 mL) y se calentó a 80°C durante 3 horas. LCMS mostró la masa de producto deseado como el pico dominante y ningún material de partida estaba permaneciendo. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (10-100% acetato de etilo en hexanos, después 0-15% metanol en DCM) para dar el compuesto del título (159 mg, 0.480 mmol, 50.5% rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.06 – 8.24 (m, 1H), 7.09 –

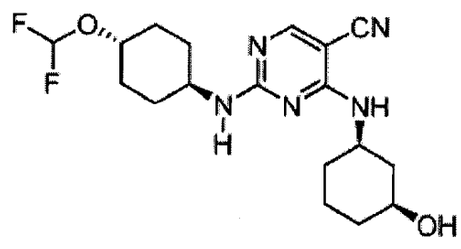
7.57 (m, 2H), 4.74 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 4.48 – 4.63 (m, 1H), 3.89 – 4.16 (m, 1H), 3.34 – 3.74 (m, 3H), 1.53 – 2.09 (m, 8H), 0.99 – 1.51 ppm (m, 8H); MS (ESI): *m/z* 332.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 44: 4-((1R,3S)-3-Hiddroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo



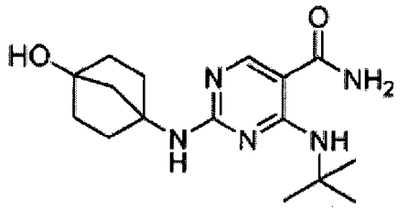
A. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución de agitación de 2-cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo (113 mg, 0.447 mmol; síntesis descrita en la presente) y (1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclo-hexanamina (150 mg, 0.761 mmol; síntesis descrita en la presente) en DMSO (6.0 mL) se agregó DIEA (0.156 mL, 0.895 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. DMSO fue eliminado bajo presión reducida y el residuo restante se purificó usando cromatografía de gel de sílice (0-40% acetato de etilo + 10% 7 N amoniaco en metanol en hexanos) para dar el compuesto del título (156 mg, 0.378 mmol, 84.6% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.03 – 8.29 (m, 1H), 7.10 – 7.62 (m, 2H), 4.74 (d, *J*=3.90 Hz, 1H), 4.05 (q, *J*=9.37 Hz, 3H), 3.36 – 3.82 (m, 3H), 1.55 – 2.13 (m, 8H), 1.00 – 1.50 (m, 8H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm -73.64 (t, *J*=9.19 Hz, 3F). MS (ESI): *m/z* 414.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 45: 2-((1r,4R)-4-(Difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo



A. 2-((1r,4R)-4-(Difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución de agitación de 2-cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 0.396 mmol; síntesis descrita en la presente) y (1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexanamina (131 mg, 0.791 mmol; síntesis descrita en la presente) en DMSO (4.0 mL) se agregó DIEA (0.138 mL, 0.791 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. DMSO fue eliminado bajo presión reducida y el residuo restante se purificó usando cromatografía de gel de sílice (5-40% acetato de etilo + 10% metanol saturado de amoniaco en hexanos) para dar el compuesto del título (130 mg, 0.340 mmol, 86.0% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.08 – 8.25 (m, 1H), 7.12 – 7.62 (m, 2H), 6.47 – 6.94 (m, 1H), 4.74 (d, J=4.29 Hz, 1H), 3.88 – 4.18 (m, 2H), 3.41 – 3.85 (m, 2H), 1.01 – 2.11 (m, 16H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -79.21 - -78.76 (m, 2F). MS (ESI): *m/z* 382.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 46: 4-(ter-Butilamino)-2-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. Ácido ciclopentano-1,3-dicarboxílico. Un frasco con el fondo redondo de 3 cuellos, 22 L fue equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM y una entrada de nitrógeno. El frasco fue cargado con norborneno (200 g, 2.123 mmol), acetato de etilo (1.95 L) y acetonitrilo (1.95 L). La mezcla de reacción se enfrió a 5°C usando un baño de acetona/hielo seco. Se agregó tricloruro de rutenio (9.69 g, 46.72 mmol) en una porción seguido por la adición lenta de una suspensión de periodato de sodio (1.816 kg, 8.707 mol) en agua (2.925 L) en 30 minutos. La reacción comenzó lentamente a exotermo y se monitoreó para mantener la temperatura entre 10°C y 15°C. Después de 90 minutos la mezcla de reacción se espesó de repente al punto en donde la agitación fue difícil y exotermada con rapidez hasta 39°C (una cantidad grande de hielo seco se agregó al baño frío para controlar el exotermo). La mezcla de reacción se dejó enfriar a 20°C, se eliminó el baño de hielo seco/acetona, y la

mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos fueron eliminados por filtración a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró a un sólido que se trituró con hexano (2 L), se filtró y enjuagó con hexano (2 x 500 mL) para dar 195 g (58%) de ácido ciclopentano-1,3-dicarboxílico. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 500 MHz): δ ppm 12.07 (s, 2H), 2.66 – 2.73 (m, 2H), 2.06 – 2.12 (m, 1H), 1.85 – 1.89 (m, 1H), 1.72 – 1.85 (m, 4H).

B. Ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo. Un frasco con el fondo redondo de 3 cuellos, 5 L, fue equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM y un condensador de reflujo. El frasco fue cargado con ácido ciclopentano-1,3-dicarboxílico (357 g, 2.262 mol) y metanol (1.75 L). La solución se enfrió a 7°C usando un baño de hielo/agua. Se agregó ácido sulfúrico concentrado (70 mL) en forma de gotas en 30 minutos resultando en un exotermo hasta 12°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 16 horas cuando el análisis de TLC (10% metanol/acetato de etilo) indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró, redisolvió en éter metilo *ter*-butílico, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 150 mL) y salmuera (2 x 150 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite claro resultante se disolvió en hexano (2 L) y fue tratado con 2 N solución de hidróxido de sodio acuoso (950 mL) hasta el pH ~ 10. Las capas se separaron y la capa acuosa fue extraída con hexano (4 x 1 L). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proveer 360 g (100%) de ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo como un aceite claro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 500 MHz): δ ppm 3.67 (s, 6H), 2.75 – 2.83 (m, 2H), 2.20 – 2.26 (m, 1H), 2.05 – 2.12 (m, 1H), 1.90 – 2.0 (m, 4H).

C. Biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo. Un frasco de fondo redondo de 3 cuellos, 22 L fue equipado con un controlador de temperatura J-KEM, un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y un embudo de adición. El frasco fue descargado con nitrógeno después cargado con THF anhidro (5 L) y diisopropilamina (731 mL, 5.219 mol). La solución se enfrió a -20°C usando un baño de hielo seco/acetona. La mezcla de agitación fue tratada lentamente con 1.6 M *n*-butillitio en hexanos (3.02 L, 4.833 mol) vía cánula en 1 hora manteniendo la temperatura entre -20°C y -27°C. La mezcla de reacción se enfrió a -40°C y hexametil-fosforamida (2.7 L, 16.317 mol) se agregó lentamente vía embudo de adición en 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -73°C y ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo (360 g, 1.933 mol) disuelto en THF anhidro (2 L) se

agregó lentamente vía embudo de adición en 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a -10°C y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos, después se enfrío a -70°C y se trató con 1-bromo-2-cloroetano (267 mL, 3.209 mol) vía embudo de adición en 4 horas. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente en 12 horas y después se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (2 L) en 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (2 L), las capas se separaron, y la capa acuosa fue extraída con hexano (3 x 2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 L), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a un aceite café. El producto crudo se purificó por purificación de gel de sílice (0-10% acetato de etilo/hexano). Las fracciones que contienen producto se concentraron a casi sequedad y se diluyeron con hexanos. Los sólidos cristalinos resultantes se filtraron y lavaron con hexano (200 mL) proveyendo producto puro como un sólido cristalino claro. Se obtuvieron cargas adicionales de producto del filtrado en una manera similar. Todas las cargas de producto se combinaron para proveer 208 g (51%) de biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo como un sólido cristalino claro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 500 MHz): δ ppm 3.68 (s, 6H), 2.03 (d, *J*=6.4 Hz, 4H), 1.90 (s, 2H), 1.67 (d, *J*=7.0, 4H).

D. Ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico. Un frasco con el fondo redondo de 3 cuellos, 12 L fue equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM y un embudo de adición de 250 mL. El frasco fue cargado con biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (208 g, 980 mmol) y THF (6.7 L). La solución resultante se enfrió a 15°C usando un baño de hielo/agua. Se disolvieron bolitas de hidróxido de sodio (39.2 g, 980 mmol) en metanol (400 mL) y se agregaron lentamente a la solución de agitación en 30 minutos. Después de completar la adición, los sólidos blanco comenzaron a precipitar. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas cuando el análisis de TLC (100% acetato de etilo inició aproximadamente 90% de conversión. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se suspendió en hexano (2 L), se filtró y lavó con hexano (2 x 400 mL). La sal de carboxilato de sodio resultante se transfirió a un frasco de fondo redondo de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico, se disolvió en agua (1 L), y se trató lentamente con 2 N ácido clorhídrico acuoso (430 mL) a 10°C hasta pH ~ 4. La suspensión espesa se diluyó con acetato de etilo (1 L) y se transfirió a un embudo separador. Las capas se separaron y la capa acuosa fue extraída además con

acetato de etilo (2 x 500 mL), se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para proveer 170 g (87%) de ácido 4-(metoxicarbonil)-biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxílico. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 500 MHz): δ ppm 12.21 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.91 (d, J=6.7 Hz, 4H), 1.75 (s, 2H), 1.56 – 1.62 (m, 4H).

E. Ácido 4-(benciloxicarbonilamino)biciclo[2.2.1]heptan-1-carboxílico. Un frasco con el fondo redondo de 3 cuellos, 2 L, fue equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno. El frasco fue cargado con ácido (4-metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (100 g, 0.504 mol) y tolueno anhidro (500 mL). El frasco se enfrió a 10°C y DIEA (175 mL, 1.008 mol) se agregó lentamente en 5 minutos resultando en un exotermo suave hasta 14°C. Se agregó lentamente azida difenilfosfónica (130 mL, 0.605 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a aproximadamente 60°C cuando comenzó la evacuación de gas. La reacción generó rápidamente una cantidad grande de gas y se exotermó a reflujo. La reacción fue agitada a reflujo (110°C) durante 2 horas, después se enfrió a 50°C y se trató lentamente con alcohol bencílico (104 mL, 1.008 mol) en 5 minutos. La reacción se calentó una vez más a 110°C y se agitó durante 40 horas. La mezcla de reacción se concentró a un aceite al vacío, se disolvió en acetato de etilo (2 L), se lavó con salmuera (500 mL), y la capa de salmuera fue extraída con acetato de etilo (2 x 400 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a un aceite crudo que se transfirió a un frasco con el fondo redondo de 3 cuellos, 5 L equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM y una entrada de nitrógeno. El frasco puede ser cargado con metanol (2 L). La mezcla se enfrió a 10°C y se trató con 2N hidróxido de sodio (500 mL) en 5 minutos resultando en un exotermo a 16°C. La reacción fue agitada a 60°C durante 20 horas cuando el análisis TLC (20% metanol/acetato de etilo) indicó una reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó metanol al vacío. Con refrigeración, la mezcla de reacción se acidificó usando 2 N ácido clorhídrico (480 mL) a pH 2-3. La mezcla acuosa fue extraída usando acetato de etilo (2 L, después 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proveer el producto crudo como un aceite café. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (20-100% acetato de etilo/hexano) proveyendo 132

g (91%) de ácido 4-(benciloxicarbonilamino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 500 MHz): δ ppm 12.12 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34 – 7.38 (m, 4H), 7.28 – 7.32 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 1.80 – 1.93 (m, 4H), 1.79 (s, 2H), 1.64 (t, *J*=9.1 Hz, 2H), 1.57 (t, *J*=8.8 Hz, 2H).

F. Ácido 4-aminobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico. Una botella Parr de 2 L fue cargada con ácido 4-(benciloxicarbonilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (105 g, 363 mmol), metanol (500 mL), 0.8 N ácido clorhídrico (500 mL), y 10% paladio en carbón (38.6 g, 18.15 mmol, 50% humedad con agua). La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un agitador Parr bajo 30 gpsi hidrógeno durante 10 horas cuando el análisis TLC (10% metanol/acetato de etilo) indicó una reacción completa. El catalizador fue eliminado por filtración a través de un tapón corto de celita y el tapón fue lavado minuciosamente con agua (4 x 100 mL). El filtrado se concentró para proveer ácido 4-aminobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (56.3 g, 100%) como un sólido blanco húmedo que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional; MS (ESI): *m/z* 156.2 $[M+1]^+$.

G. Ácido 4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico. Un frasco con el fondo redondo de 3 cuellos, 2 L, fue equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo, un controlador de temperatura J-KEM y una entrada de nitrógeno. El frasco fue cargado con ácido 4-aminobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (56.3 g, 363 mmol) y 10% ácido acético acuoso (340 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se trató lentamente en 45 minutos con nitrito de sodio (75.0 g, 1.088 mol) en agua (125 mL) vía embudo de adición. Una cantidad significativa de evolución de gas se observó y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante la noche. La reacción se enfrió a 5°C y se trató lentamente en 30 minutos con hidróxido de potasio (183 g, 3.265 mol) en metanol (400 mL) vía embudo de adición. La reacción fue agitada a 65°C durante 5 horas cuando análisis de TLC (10% metanol/acetato de etilo) indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se concentró para eliminar metanol y la mezcla acuosa restante fue extraída con acetato de etilo (2 x 400 mL). La capa acuosa se acidificó a pH 3 usando ácido clorhídrico concentrado (210 mL) al mismo tiempo enfriando en baño de hielo/agua. Los sólidos resultantes (impurezas) se filtraron y lavaron con agua (2 x 30 mL). El filtrado fue extraído con acetato de etilo (10 x 400 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentraron a sequedad para proveer 53 g (94%) de ácido 4-hidroxibiciclo[2.2.1]-heptano-1-carboxílico; MS (ESI): *m/z* 155.2 $[M-1]^-$.

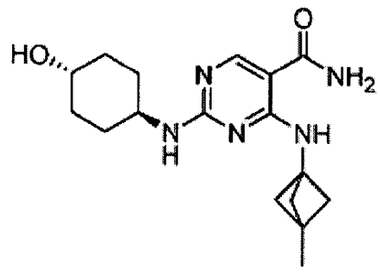
H. 4-Hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilcarbamato de bencilo. Un frasco con el fondo redondo de 3 cuellos, 3 L fue equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM, una entrada de nitrógeno y un embudo de adición de 125 mL. El frasco fue descargado con nitrógeno y cargado con ácido 4-hidroxibiciclo-[2.2.1]heptano-1-carboxílico (53 g, 339 mmol) y tolueno anhidro (350 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se trató con alcohol bencílico (175 mL, 1.695 mmol). La mezcla de reacción entonces fue tratada lentamente con DIEA (118 mL, 678 mmol) y azida difenil-fosfónica (87.7 mL, 407 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 50°C cuando comenzó la evacuación de gas. El manto de calefacción fue eliminado y la mezcla de reacción lentamente exotermada hasta 75°C al mismo tiempo evacuando gas considerablemente. La reacción se calentó a 110°C y se agitó durante 20 horas cuando el análisis de TLC (10% metanol/acetato de etilo) indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se concentró para eliminar solvente y se dividió entre acetato de etilo (1.2 L) y salmuera (700 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (20-60% acetato de etilo/hexano) proveyendo 61 g (69%) de 4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilcarbamato de bencilo; MS (ESI): *m/z* 260.1 $[M-1]^-$.

I. Clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.1]heptan-1-ol. Una botella Parr de 2 L se cargó con 4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il-carbamato de bencilo (61 g, 233 mmol), metanol (400 mL) y agua (200 mL). La botella Parr fue descargada con nitrógeno y cargada con 10% paladio sobre carbón (25 g, 11.65 mmol, 50% húmedo con agua). La reacción se llevó a cabo bajo 30 gpsi hidrógeno en un agitador parr durante 3 horas cuando el análisis de TLC (15% metanol/DCM con 2% hidróxido de amonio) indicó una reacción completa. La reacción se filtró a través de un tapón de celita y se concentró para eliminar metanol. La mezcla acuosa resultante fue tratada con 2 N ácido clorhídrico (115 mL) hasta alcanzar pH 1-2. La mezcla acuosa fue extraída usando acetato de etilo (5 x 400 mL) para eliminar una impureza. La mezcla acuosa se concentró a sequedad y se secó en un horno al vacío a 40°C durante la noche para MS (ESI): *m/z* 128.1 $[M+1]^+$.

J. 44-(ter-Butilamino)-2-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il-amino)-pirimidina-5-carboxamida. 4-(ter-Butilamino)-2-(metil-sulfonil)pirimidina-5-carboxamida (0.165 g, 0.606 mmol; síntesis descrita en la presente), clorhidrato de 4-aminobiciclo[2.2.1]heptan-1-ol (0.105 g, 0.644 mmol) y DIEA (0.337 mL, 1.931 mmol) se mezclaron en DMF (8 mL) y se calentó a 90°C durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel

de sílice (0-10% metanol en acetato de etilo) para dar el producto deseado. (41 mg, 0.127 mmol, 21%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.43 (br. s., 0H), 8.32 (s, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 4.88 (br. s., 1H), 1.94 – 2.14 (m, 2H), 1.61 – 1.87 (m, 6H), 1.49 – 1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). MS (ESI): *m/z* 320.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 47: 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. Ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-carboxílico. A una solución de 1-yodo-3-metilbiciclo[1.1.1]pentano (1.62 g, 7.79 mmol; preparado de conformidad con *Eur. J. Org. Chem.* 1137-1155 (2000)) en éter dietílico (26 mL), una solución de ter-butillitio (9.16 mL, 15.57 mmol, 1.7 M en pentano) se agregó en un periodo de 40 minutos a -78°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a esta temperatura, gas de dióxido de carbono burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos y después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue extraída dos veces con 5% solución de bicarbonato de sodio acuoso. Las fases acuosas combinadas se acidificaron a pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado a 0°C, saturadas con cloruro de sodio, y extraídas con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron y después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, se purificaron por cromatografía de columna (0-20% acetato de etilo en hexanos) para dar ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (0.5 g, 3.96 mmol, 50.0% rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 12.21 (s, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.14 (s, 3H).

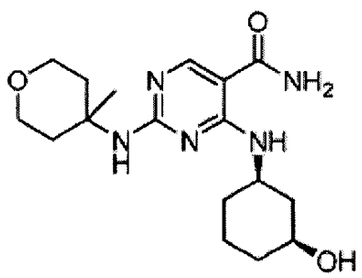
B. 3-Metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilcarbamato de ter-butilo. Se agregó azida difenilfosfónica (0.340 mL, 1.577 mmol) en forma de gotas a la solución de ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (0.199 g, 1.577 mmol) y TEA (0.220 mL, 1.577 mmol) en ter-butanol seco (6 mL). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas y después se calentó a reflujo durante 24 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo fue extraído tres veces con éter ter-butilo metílico. La fase orgánica combinada se lavó con solución

de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración y evaporación del solvente bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna (0-5% acetato de etilo en hexanos) para dar 3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilcarbamato de ter-butilo (0.111 g, 0.563 mmol, 35.7% rendimiento; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 1.74 (s, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.17 (s, 3H).

C. Clorhidrato de 3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-amina. A una solución de 3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilcarbamato de ter-butilo (0.1 g, 0.507 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se agregó ácido clorhídrico (0.760 mL, 3.04 mmol, 4M en dioxano) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, los sólidos restantes se lavaron con éter dietílico y la suspensión resultante se filtró para dar clorhidrato de 3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-amina (0.04 g, 0.299 mmol, 59.1% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.59 (br. s., 3H), 1.84 (s, 6H), 1.22 (s, 3H).

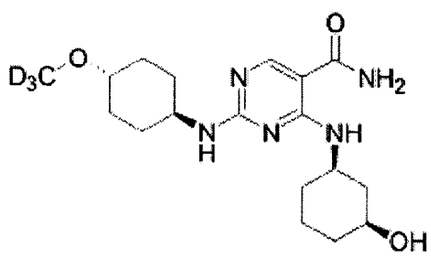
D. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(3-metilbiciclo-[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una suspensión de agitación de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (0.25 g, 0.838 mmol; síntesis descrita en la presente) y clorhidrato de 3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-amina (0.123 g, 0.922 mmol) en DMF (3 mL) se agregó DIEA (0.366 mL, 2.095 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida y entonces agua helada (20 mL) se agregó al residuo. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora y después el precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-metilbiciclo[1.1.1]-pentan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida (0.222 g, 0.670 mmol, 80% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 1.15 – 1.31 (m, 7H), 1.81 – 1.93 (m, 4H), 1.98 (s, 6H), 3.35 – 3.44 (m, 1H), 3.54 – 3.63 (m, 1H), 4.56 (d, *J*=4.29 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=7.81 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); MS (ESI): *m/z* 332.4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 48: 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida. 4-((1R,3S)-3-Hidroxi-ciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (0.740 g, 2.354 mmol; síntesis descrita en la presente), clorhidrato de 4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-amina (0.892 g, 5.88 mmol), DIEA (1.645 mL, 9.42 mmol) y NMP (20 mL) se combinaron y calentaron durante 1 hora a 180°C en un horno de microondas. El solvente se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (0-10% metanol en DCM) para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida (88 mg, 0.252 mmol, 10.70% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.96 (br. s., 1H), 8.35 (s, 1H), 6.76 (br. s., 1H), 4.56 (d, *J*=4.69 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J*=3.32, 6.83 Hz, 4H), 3.40 – 3.47 (m, 1H), 2.20 – 2.29 (m, 2H), 2.10 (d, *J*=10.93 Hz, 1H), 1.76 – 1.89 (m, 2H), 1.66 – 1.73 (m, 1H), 1.50 – 1.59 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.16 – 1.26 (m, 1H), 1.03 – 1.12 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 350.4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 49: 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-[(^{2}H$_3$)metiloxi]-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



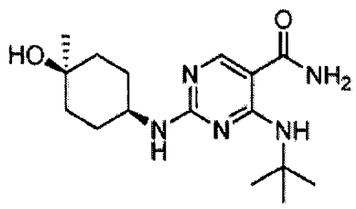
A. (1r,4r)-4-[(^{2}H$_3$)metiloxi]-N-tritilciclohexanamina. A una solución de (1r,4r)-4-(tritilamino)-ciclohexanol (2.34 g, 6.55 mmol) en THF seco (15 mL) se agregó hidrato de sodio (524 mg, 13.1 mmol, 60% en aceite mineral) a 0°C. Después de agitar la mezcla resultante durante 30 minutos a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de yodo(^{2}H$_3$)metano (1.0 g, 6.89 mmol) en THF (5 mL) se agregó en forma de gotas a 0°C. La mezcla resultante fue agitada a

temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno, después se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (5% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2.0 g, 5.35 mmol, 83% rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 375.0 $[M+1]^+$.

B. (1r,4r)-4-[($^2H_3$)Metiloxi]ciclohexanamina. A una solución fría (0°C) de (1r,4r)-4-[($^2H_3$)metiloxi]-N-tritilciclohexanamina (2.0 g, 5.35 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (3 mL) a 0°C. La mezcla resultante fue rojo oscuro. Se agregó trietilsilano (0.4 mL) hasta que la mezcla resultante cambió a incolora. La reacción fue agitada a 0°C por 15 minutos adicionales. Después de eliminar todos los solventes volátiles al vacío, el residuo se secó más al alto vacío durante 2 horas para dar el producto crudo como un sólido blanco. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se agregó solución de clorhidrato acuoso (20 mL, 0.25 mol/L). La capa orgánica fue eliminada y la capa inorgánica se lavó con acetato de etilo dos veces. Se agregó solución de amoniaco acuoso (2 mL) a la capa inorgánica y la mezcla fue agitada durante 15 minutos. La concentración al vacío dio el producto crudo como un sólido blanco (706 mg, 5.35 mmol, 100% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 133.0 [M+1].

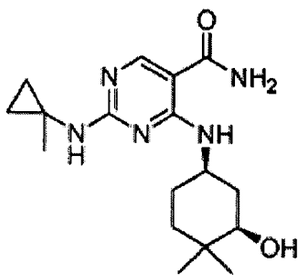
C. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-[($^2H_3$)-metiloxi]ciclohexanamino)pirimidina-5-carboxamida. Una mezcla de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (160 mg, 0.5 mmol; síntesis descrita en la presente), (1r,4r)-4-[(2H3)metiloxi]ciclohexanamina (132 mg, 1.0 mmol), DIEA (194 mg, 1.5 mmol) y NMP (1 mL) se combinaron y calentaron a 80°C durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (0-15% metanol en DCM) para dar el producto deseado como un polvo blanco (120 mg, 0.33 mmol, 63% rendimiento). ^1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ ppm 8.17 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.50 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.06 – 1.72 (m, 7H), 1.29 – 0.99 (m, 8H); MS (ESI): *m/z* 367.3 $[M+1]^+$.

Ejemplo 50: 4-(ter-Butilamino)-2-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-(ter-Butilamino)-2-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida. 4-(ter-Butilamino)-2-(metil-sulfonil)pirimidina-5-carboxamida (0.110 g, 0.404 mmol; síntesis descrita en la presente), (1s,4s)-4-amino-1-metilciclohexanol (0.055 g, 0.429 mmol; preparado de conformidad con publicación de solicitud internacional de PCT No. WO 2010027500) y DIEA (0.225 mL, 1.287 mmol) se mezclaron en DMF (5 mL) y se calentaron a 90°C durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (0-10% metanol en acetato de etilo) para dar el producto deseado (37 mg, 0.115 mmol, 27%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.08 – 9.23 (m, 1H), 8.25 – 8.37 (m, 1H), 6.89 – 7.06 (m, 1H), 3.97 – 4.04 (m, 1H), 3.46 – 3.62 (m, 1H), 1.48 – 1.71 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.19 – 1.36 (m, 2H), 1.10 (s, 4H). MS (ESI): *m/z* 322.4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 51: 4-((1R,3R)-3-Hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 2-(1-Metilciclopropilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 2-(1-metilciclopropil-amino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (0.653 g, 2.96 mmol, síntesis descrita en la presente) en DMSO (8 mL) se agregó 6 N de solución de hidróxido de sodio acuoso (2.470 mL, 14.82 mmol) y 30% solución de peróxido de hidrógeno acuoso (1.873 mL, 16.52 mmol) a 0°C. Después la mezcla fue agitada a 50°C y durante 20 minutos y después se diluyó con 100 mL acetato de etilo y 30 mL de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa fue extraída de nuevo con 50 mL acetato de etilo. Las capas de acetato de

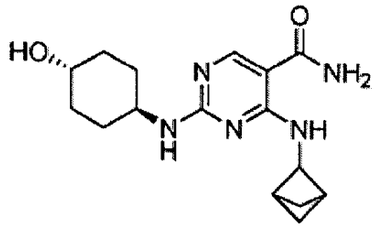
etilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a sólidos que se secaron en un horno al vacío a 45°C para dar 2-(1-metilciclopropilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (305 mg, 1.280 mmol, 43.2% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.31 – 8.54 (m, 1H), 7.80 – 8.07 (m, 1H), 6.97 – 7.77 (m, 1H), 2.39 (br. s., 3H), 1.37 (s, 3H), 0.52 – 0.79 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 239.0 $[M+1]^+$.

B. 2-(1-Metilciclopropilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 2-(1-metilciclopropil-amino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (305 mg, 1.280 mmol) en cloroformo (25.6 mL) se agregó en forma de porción 3-fenil-2-(fenil-sulfonil)-1,2-oxaziridina (502 mg, 1.920 mmol). La solución amarillo pálido resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar producto crudo como un sólido blanco. Se agregó acetato de etilo (10 mL) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró, se lavó con acetato de etilo, y se secó en un horno al vacío por algunas horas para dar 2-(1-metilciclopropil-amino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-3-carboxamida (242 mg, 0.952 mmol, 74.4% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.35 – 8.90 (m, 2H), 7.88 – 8.14 (m, 1H), 7.28 – 7.59 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.32 – 1.46 (m, 3H), 0.68 – 0.84 (m, 2H), 0.50 – 0.70 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 255.0 $[M+1]^+$.

C. 4-((1R,3R)-3-Hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una suspensión de agitación de 2-(1-metilciclopropilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (242 mg, 0.952 mmol) y una mezcla de clorhidrato de (1R,5R)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol y clorhidrato de (1S,3S)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol (222 mg, 1.237 mmol; síntesis descrita en la presente) en DMF (4.543 mL) se agregó DIEA (0.499 mL, 2.85 mmol) y la reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se vertió en 50 mL de agua helada. Los sólidos resultantes se suspendieron durante ~ 1 hora, se filtraron, se enjuagaron con agua y se secaron por algunas horas en un horno al vacío a 45°C para dar una mezcla de 4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida y 4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida (169 mg, 0.507 mmol, 53.3% rendimiento). Este material se separó por SFC quiral preparativa utilizando una columna ChiralPak AD-H, 250x30 mm I.D. con 40%

etanol isocrático + 0.1% hidróxido de amonio en gradiente CO_2 a 60 mL/min velocidad de flujo a 38°C. El isómero de elución más rápida se denominó como pico 1 y se obtuvo 49 mg (0.147 mmol). El isómero de elución más lenta fue denominado como pico 2 y se obtuvo 51 mg (0.153 mmol). Pico 1: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.71 – 9.02 (m, 1H), 8.21 – 8.43 (m, 1H), 7.03 – 7.54 (m, 1H), 4.44 – 4.58 (m, 1H), 3.81 – 3.99 (m, 1H), 3.07 – 3.25 (m, 1H), 1.74 – 2.08 (m, 1H), 1.35 (s, 8H), 0.87 – 0.97 (m, 3H), 0.77 – 0.86 (m, 3H), 0.62 – 0.70 (m, 2H), 0.47 – 0.59 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 3334.2 $[M+1]^+$. Pico 2: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.72 – 9.00 (m, 1H), 8.18 – 8.46 (m, 1H), 7.12 – 7.60 (m, 1H), 4.38 – 4.61 (m, 1H), 3.76 – 3.98 (m, 1H), 3.04 – 3.26 (m, 1H), 1.75 – 2.10 (m, 1H), 1.35 (s, 8H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.61 – 0.72 (m, 2H), 0.47 – 0.60 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 334.2 $[M+1]^+$. Por comparación de potencia SAR con compuestos similares de estereoquímica absoluta conocida, Pico 1 fue asignado como **4-((1S,3S)-3-Hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida.** Pico 2 fue asignado como **4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida.**

Ejemplo 52: 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 2-Fenilbiciclo[1.1.1]pentan-2-ol. Una solución de agitación de ciclobutil(fenil)metanona (3.0 g, 18.8 mmol) en 800 ml de benceno se irradió con una lámpara en arco de mercurio de 1000 W durante 48 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución es concentró y el residuo (3.1 g) se purificó por cromatografía de columna (10% - 25% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado como un sólido blanco (0.9 g, 5.6 mmol, rendimiento: 30%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz): δ ppm 7.41 – 7.28 (m, 5H), 3.04 (s, 2H), 2.82 (dd, J1=10.2 Hz, J2=2.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 1.50 (d, J=3.3 Hz, 1H), 1.33 (dd, J1=9.9, J2=3.3 Hz, 1H).

B. Acetato de 2-fenilbiciclo[1.1.1]pentan-2-ilo. A una solución de agitación de 2.7 g (16.8 mmol) de 2-fenilbiciclo[1.1.1]-pentan-2-ol en piridina (15 mL) a 0°C se agregó en forma de gotas cloruro de acetilo (1.5 mL, 21.0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 hora a 0°C y durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución fue vertida en hielo y extraída con 50 mL de éter dietílico dos veces. La solución combinada de éter dietílico se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y con solución de sulfato de cobre acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la solución se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (0-5% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (2.7 g, 13.4 mmol, rendimiento: 80%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 7.47 – 7.26 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 2.43 (dd, J1=10.4 Hz, J2=2.8 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (d, J=2.8 Hz, 1H), 1.66 (d, J=3.2 Hz, 1H), 1.49 (dd, J1=10.4, J2=3.2Hz, 1H).

C. 2-Fenilbiciclo[1.1.1]pentano. Una solución de acetato de 2-fenilbiciclo[1.1.1]pentan-2-ilo (2.7 g, 13.4 mol) en 50 mL de éter anhidro se colocó en un frasco de tres cuellos. El frasco se enfrió a -78°C y se agregó 150 mL de amoniaco líquido. A la mezcla de agitación se agregó (0.62 g, 27.0 mmol) sodio en pequeños pedazos sobre un periodo de 10 minutos. La agitación continuó hasta que el color azul fue descargado. La reacción se extinguió por la adición de solución de cloruro de amoniaco acuoso saturado (5 mL), y el solvente se dejó evaporar durante la noche. Se agregó pentano (40 mL) al residuo, y la solución se lavó con 30 mL de solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (100% pentano) para dar el compuesto deseado como un líquido incoloro (1.8 g, 12.5 mmol, rendimiento: 93%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz): δ ppm 7.40 – 7.21 (m, 5H), 3.48 (d, J=6.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.20 (dd, J1=9.9 Hz, J2=2.7 Hz, 1H), 2.00 (d, J=2.1 Hz, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 2H).

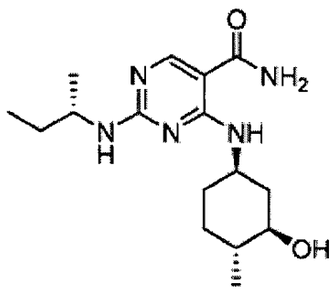
D. Ácido biciclo[1.1.1]pentano-2-carboxílico. Una mezcla de 2-fenilbiciclo[1.1.1]pentano (2.8 g, 19.4 mmol), óxido de rutenio(IV) (0.1 g, 0.75 mmol), periodato de sodio (41.5 g, 194 mmol), agua (155 mL), perclorometano (110 mL) y acetonitrilo (110 mL) se agitó durante 4 días. Se agregó DCM (200 mL) a la mezcla, y los sólidos fueron eliminados por filtración. El agua madre se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M), y el solvente orgánico fue eliminado por presión reducida. La capa inorgánica de residuo fue extraída con

éter dietílico (100 mL x 2) y la fase de agua se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2 M) a pH < 3, entonces se extrajo con éter dietílico (100 mL x 5). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron para dar el ácido crudo como un líquido amarillo. Entonces, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna (10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 400 mg (3.57 mmol, rendimiento: 18%) del producto deseado. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz): δ ppm 2.97 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.49 (dd, J1=7.2 Hz, J2=3.3 Hz, 1H), 1.92 (dd, J1=7.2 Hz, J2=3.3 Hz, 1H), 1.79 – 1.76 (m, 2H).

E. Clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-2-amina. A una solución de agitación de ácido biciclo[1.1.1]pentano-2-carboxílico (1.0 g, 8.9 mmol) en tolueno anhidro (25 mL) y 2-metilpropan-2-ol (5 mL) se agregó DIEA (2.3 g, 17.8 mmol) y fosforazidato de difenilo (2.9 g, 10.7 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna (10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar biciclo[1.1.1]pentan-2-ilcarbamato de ter-butilo crudo. El producto crudo se disolvió en 15 mL solución de ácido clorhídrico (1 M en metanol) y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución fue concentrada y el residuo se suspendió en 50 mL de éter dietílico. La mezcla fue agitada durante 15 minutos y los precipitados fueron recolectados y se secaron para dar el compuesto del título (350 mg, rendimiento: 33%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ ppm 8.58 (brs, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.60 – 2.57 (m, 1H), 1.90 (t, J=5.0 Hz, 1H), 1.79 (d, J=2.4 Hz, 1H), 1.50 (dd, J1=10.0 Hz, J1=2.8 Hz, 1H).

F. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. Una mezcla de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (300 mg, 0.95 mmol; síntesis descrita en la presente), clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-2-amina (220 mg, 1.84 mmol) y DIEA (300 mg, 2.33 mmol) en NMP (3 mL) se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla resultante se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento preparatoria dos veces (5-80% acetonitrilo en agua) para dar el producto crudo (105 mg), que se recristalizó de cloroformo para dar el compuesto deseado (85.2 mg, 0.27 mmol, rendimiento: 28%). ^{1}H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ ppm 8.33 (s, 1H), 4.19 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.77 – 3.74 (m, 1H), 3.60 – 3.57 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.54 (dd, J1=9.6 Hz, J2=3.2 Hz, 1H), 2.07 – 1.88 (d, J=9.6 Hz, 1H), 1.39 – 1.34 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 318.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53: 2-((S)-sec-Butilamino)-4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida



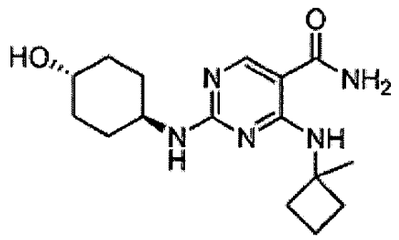
A. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclo-hexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (0.335 g, 1.203 mmol; síntesis descrita en la presente) se disolvió en DMSO (3 mL). La solución de hidróxido de sodio acuoso (1.003 mL, 6 M, 6.02 mmol) y solución de peróxido de hidrógeno acuoso (0.682 mL, 6.02 mmol) 30%) se agregó a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 100 mL de agua helada. El precipitado blanco fue recolectado y se lavó dos veces con agua. El sólido se secó para dar 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (0.260 g, 0.877 mmol, 72.9% rendimiento); MS (ESI): *m/z* 297.7 $[M+1]^+$.

B. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metil-ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (315 mg, 1.063 mmol) se disolvió en NMP (4 mL) y se enfrió a 0°C antes de agregar mCPBA (476 mg, 2.126 mmol) en forma de porción. Después de 1 hora, 75 mL de agua helada se agregó directamente a la mezcla de reacción y la suspensión se dejó agitar durante 2 horas filtrando el precipitado blanco. El filtrado entonces se condensó bajo presión reducida para eliminar agua. La solución de NMP se usó directamente en el siguiente paso asumiendo conversión cuantitativa al producto deseado; MS (ESI): *m/z* 329.4 $[M+1]^+$.

C. 2-((S)-sec-Butilamino)-4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida. A una suspensión de agitación de 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metil-sulfonil)pirimidina-5-carboxamida (0.2 g, 0.609 mmol) en DMF (3 mL) se agregó (S)-(+)-sec-butilamina

(0.305 mL, 3.05 mmol) y la reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró bajo presión reducida y después se purificó usando HPLC semi-preparativa de fase invertida (5-75% metanol + 0.1% ácido fórmico en agua + 0.1% ácido fórmico, en 26 minutos). Las fracciones que contienen producto se concentraron bajo presión reducida y el residuo resultante se redisolvió en metanol (5 mL), pasó sobre un tubo Varian StratoSpheres HCO3 resin SPE para eliminación de ácido fórmico (0.9 mmol equivalente de bicarbonato), y después se concentró bajo presión reducida para dar 2-((S)-sec-butilamino)-4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-pirimidina-5-carboxamida (0.129 g, 0.402 mmol, 66% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 0.80 – 1.24 (m, 15H), 1.35 – 1.45 (m, 1H), 1.54 (br., s., 1H), 1.66 (d, *J*=12.89 Hz, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 2.14 (br. s., 1H), 2.97 (br. s., 1H), 3.71 – 3.99 (m, 1H), 4.55 (d, *J*=5.86 Hz, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.90 (br. s., 1H); MS (ESI): *m/z* 322.5 $[M+1]^+$.

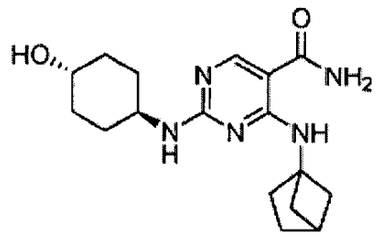
Ejemplo 54: 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutil-amino)pirimidina-5-carboxamida. A una mezcla de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida y 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (1.414 mmol total; síntesis descrita en la presente) en NMP (18 mL) se agregó clorhidrato de 1-metilciclobutanamina (0.189 g, 1.556 mmol) y DIEA (0.988 mL, 5.66 mmol). La solución resultante se calentó a 100°C durante la noche. Se agregó acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y las capas resultantes se separaron. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida en un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-20% metanol en DCM) para dar 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida (0.193 g, 0.604 mmol, 42.7%

rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.01 (d, *J*=7.81 Hz, 2H), 4.53 (d, *J*=4.69 Hz, 1H), 3.58 (br. s., 1H), 2.32 (d, *J*=10.54 Hz, 2H), 1.94 – 2.11 (m, 2H), 1.84 (d, *J*=5.08 Hz, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.05 – 1.36 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 320.1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 55: 4-(Biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida



A. 2-Metilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol. A una solución de biciclo-[2.2.1]heptan-2-ona (25 g, 0.23 mol) en éter dietílico (250 mL) se agregó una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (3 mol/L, 90 mL, 0.27 mol) en 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos adicionales conforme se calentó a temperatura ambiente. Entonces, la reacción fue extinguida con 40 mL solución de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante fue extraída con éter dietílico (3 x 80 mL). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron para dar el producto deseado (26 g, 0.205 mol, rendimiento: 90%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 2.20 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.61 – 1.49 (m, 3H), 1.34 – 1.20 (m, 7H).

B. 1-Metilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol. A una solución de 2-metil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (26 g, 0.20 mol) en ácido acético (50 g, 0.83 mol) se agregó 1 mL ácido sulfúrico. La mezcla fue refluida durante 3 horas y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se vertió en 100 mL agua. La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos combinados se lavaron con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), salmuera (100 mL) y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del solvente dio acetato de 1-metilbiciclo-[2.2.1]heptan-2-ilo (31 g, 0.173 mol, rendimiento: 89%) como un aceite incoloro, que se usó sin más purificación.

Una mezcla de acetato de 1-metilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo (31 g, 0.17 mol) y solución de hidróxido de sodio acuoso (5%, 250 mL) se refluyó durante 2 hora.

Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue extraída con éter dietílico (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el compuesto deseado (21 g, 0.167 mol, rendimiento: 82%), que se usó en el siguiente paso sin más purificación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 3.47 – 3.46 (m, 1H), 2.16 – 2.14 (m, 1H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 1.57 – 1.52 (m, 1H), 1.43 – 1.30 (m, 3H), 1.15 (br. s., 3H), 1.01 – 0.97 (m, 2H).

C. Trifluorometanosulfonato de metilenobiciclo[2.2.1]-heptan-1-ilo. A una solución de dicloruro de oxalilo (31.75 g, 0.25 mol) en DCM (300 mL) se agregó a -78°C en DMSO de orden consecutivo (19.5 g, 0.25 mol), una solución de 1-metilbiciclo[2.2.1]-heptan-2-ol (21 g, 0.167 mol) en DCM (50 mL) y después trietilamina (50 g, 0.5 mol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y después vertida en 200 mL agua. La mezcla resultante fue extraída con DCM (2 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración bajo presión reducida dio metil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona cruda, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 12.4 g (0.10 mol, rendimiento 60%) de este compuesto.

A una solución de metilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (26 g, 0.209 mol) y 2,6-di-ter-butil-4-metilpiridina (64 g, 0.315 mol) en DCM (300 mL) se agregó en forma de gotas anhídrido trifluorometanosulfónico (88 g, 0.315 mol) en DCM (50 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua, y fue extraída con DCM (2 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con un 10% solución de ácido clorhídrico (3 x 100 mL), solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración bajo presión reducida dio el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (100% n-pentano) para dar el producto deseado (7.6 g, 0.03 mol, 14%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 5.15 (brs, 1H), 4.89 (brs, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.53 – 1.50 (m, 1H).

D. Trifluorometanosulfonato de 2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-ilo. Una solución de trifluorometanosulfonato de metilenobiciclo-[2.2.1]heptan-1-ilo (7.6 g, 0.03 mol) en metanol (100 mL) se enfrió a -40°C y un chorro de ozono pasó a través de la mezcla de reacción. Cuando el color de la mezcla se hizo azul, el

ozono fue eliminado al pasar un chorro de argón a través de la solución por 10 minutos. Se agregó sulfuro de dimetilo (5 mL) a la mezcla y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua y fue extraída con DCM (2 x 40 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (4.6 g, 18.1 mmol, rendimiento: 60%) como un aceite amarillento. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 2.73 (brs, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 2.26 – 2.13 (m, 4H), 2.06 – 2.02 (m, 1H), 1.70 – 1.66 (m, 1H).

E. Ácido biciclo[2.1.1]hexano-1-carboxílico. Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-ilo (4.6 g, 18.1 mmol) en 600 mL etanol/agua (60% p/p) y TEA (3.7 g, 36.2 mmol) se calentó a 130°C durante 100 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se vertió en solución de ácido clorhídrico acuoso (1 mol/L, 150 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (1.00 g, 8.09 mmol, rendimiento: 45%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 2.47 – 2.45 (m, 1H), 1.94 – 1.90 (m, 4H), 1.79 – 1.74 (m, 2H), 1.37 – 1.35 (m, 2H).

F. Biciclo[2.1.1]hexan-1-ilcarbamato de bencilo. A una solución de ácido biciclo[2.1.1]hexano-1-carboxílico (1.0 g, 8.09 mmol) en dioxano (20 mL) se agregó DIEA (2.5 g, 12.4 mmol), difenilfosforilazida (3.1 g, 11.2 mmol) y fenilmetanol (1.5 g, 14.2 mmol). La mezcla fue agitada a 80°C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (1.2 g, 5.2 mmol, rendimiento: 65%). MS (ESI): *m/z* 231.2 $[M+H]^+$.

G. Clorhidrato de biciclo[2.1.1]hexan-1-amina. A una solución de biciclo[2.1.1]hexan-1-ilcarbamato de bencilo (1.2 g, 5.2 mmol) en metanol (30 mL) se agregó paladio en carbón (10%, 0.1 G). La mezcla de reacción fue agitada a 50°C bajo atmósfera de hidrógeno (50 Psi) durante la noche y se filtró a través de celita. Al filtrado se agregó una solución de ácido clorhídrico (10% en metanol, 20

mL). La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en THF (20 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado fue recolectado y se secó para dar el producto deseado (550 mg, 4.13 mmol, rendimiento: 79%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.73 (br. s., 3H), 2.4 (br. s., 1H), 1.71 – 1.69 (m, 6H), 1.32 – 1.31 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 98.2 $[M+H]^+$.

H. 4-(Biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución agitada de 4-cloro-2-(metiltio)-pirimidina-5-carbonitrilo (427 mg, 2.3 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó DIEA (890 mg, 6.9 mmol) y clorhidrato de biciclo[2.1.1]-hexan-1-amina (320 mg, 2.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue vertida en una solución de salmuera saturada y después extraída con acetato de etilo (20 mL) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (15% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (502 mg, 2.0 mmol, 89% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 247.2 $[M+1]^+$.

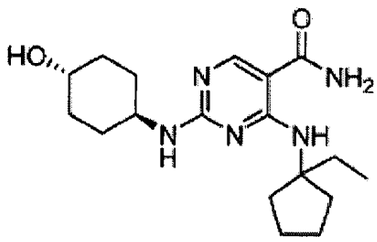
I. 4-(Biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de 4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (502.0 mg, 2.0 mmol) en DMSO (5 mL) se agregó solución de peróxido de hidrógeno acuoso (1.2 g, 30%, 10.2 mmol) y solución de hidróxido de sodio acuoso (1.7 mL, 5 mol/L, 10.2 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a 50°C durante 15 minutos y después extinguida por la adición de agua (30 mL). El sólido formado fue recolectado y se secó al vacío para dar el producto deseado (500 mg, 1.9 mmol, 93% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 265.3 $[M+1]^+$.

J. 4-(Biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carboxamida y 4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de 4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (500 mg, 1.9 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se agregó mCPBA (490 mg, 2.8 mmol) en forma de porción. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró. El material crudo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (5-10% metanol en DCM) para dar 510 mg de la mezcla deseada. MS (ESI): *m/z* 281.3, 297.3 $[M+1]^+$.

K. 4-(Biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida. A la mezcla de 4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida y 4-

(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (200 mg, aproximadamente 0.71 mmol) y (1r,4r)-4-aminociclohexanol (123.3 mg, 1.02 mmol) en NMP (10 mL) se agregó DIEA (183.0 mg, 1.42 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (183.3 mg, 0.56 mmol, 72% rendimiento). ^{1}H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ ppm 8.29 (s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 8H), 1.79 – 1.77 (m, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.41 – 1.35 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 332.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56: 4-(1-Etilciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. Ciclopent-3-enocarboxilato de etilo. A una solución agitada de ácido ciclopent-3-enocarboxílico (10 g, 89.3 mmol) en etanol anhidro (30 mL) se agregó dicloruro sulfuroso (15.9 g, 134 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. El residuo se vertió en agua. La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (2.5% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (6.7 g, 47.9 mmol, rendimiento = 54%) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin más purificación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 5.66 (s, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.29 – 1.24 (t, J=9.4, 3H).

B. 1-Etilciclopent-3-enocarboxilato de etilo. A una solución de diisopropilamina (10 mL, 72 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agregó litio de n-butilo (29 mL, 72 mmol, 2.5 M solución en hexano) en 20 minutos a -78°C. La mezcla fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 1 hora. La diisopropilamida de litio frescamente preparada se agregó a una mezcla de ciclopent-3-enocarboxilato de etilo (6.7 g, 47.9 mmol) en THF anhidro (50 mL) en 20 minutos a -78°C.

Después de otra hora a esta temperatura, se agregó yodo etano (11.2 g, 72 mmol) en 20 minutos. Entonces, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se extinguió con solución de cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa fue extraída con éter (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico diluido (1 N), después se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración dio el compuesto del título (7 g crudo) que se usó en el siguiente paso sin más purificación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 5.60 (s, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 2H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.29 – 1.24 (m, 3H), 0.88 – 0.82 (m, 3H).

C. Ácido 1-etilciclopent-3-enocarboxílico. Una solución de 1-etilciclopent-3-enocarboxilato de etilo (3.5 g, 20.8 mmol) y solución de hidróxido de sodio acuoso (20.8 mL, 2 mol/L) en metanol (30 mL) se agitó a 80°C durante 2 horas y después se concentró. El residuo se vertió en agua, y se extrajo con éter (3 x 100 mL). La capa de agua se acidificó con 4 mol/L solución de ácido clorhídrico acuoso a pH < 3, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración bajo presión reducida dio el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (5% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1.9 g, 13.6 mmol, 65.5% rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 5.61 (s, 2H), 2.91 (d, *J*=14.8, 2H), 2.32 (d, *J*=14.4, 2H), 1.78 – 1.72 (m, 2H), 0.92 – 0.88 (t, *J*=7.4, 3H).

D. (1-Etilciclopent-3-en-1-il)carbamato de bencilo. A una solución de ácido 1-etilciclopent-3-enocarboxílico (1.9 g, 13.6 mmol) en dioxano (30 mL) se agregó DIEA (5.3 g, 41 mmol), azida de difenilo fosforilo (4.5 g, 16.3 mmol) y alcohol bencílico (2.2 g, 20.4 mmol). La mezcla fue agitada a 80°C durante la noche y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (2.5% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto del título (1.3 g, 5.3 mmol, rendimiento: 39%). MS (ESI): *m/z* 246.2 $[M+1]^+$.

E. Clorhidrato de 1-etilciclopentanamina. A una solución de (1-etilciclopent-3-en-1-il)carbamato de bencilo (1.3 g, 5.3 mmol) en metanol (20 mL) se agregó palado sobre carbón (130 mg, 10%). La mezcla de reacción fue agitada a 50°C bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Una solución de ácido clorhídrico (20 mL, 1 mol/L en metanol) se agregó a la reacción y la mezcla de

reacción se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo (900 mg), que se usó para el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 114.2.2 $[M+H]^+$.

F. 4-(1-Etilciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbo-nitrilo. A una solución de agitación de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (984 mg, 5.3 mmol) en DMSO (10 mL) se agregó DIEA (2.1, 15.9 mmol) y clorhidrato de 1-etilciclopentanamina (900 mg crudo). La mezcla resultante fue agitada a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (5% acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el producto deseado como un aceite amarillo (830 mg, 3.2 mmol, 53.5% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 263.2 $[M+H]^+$.

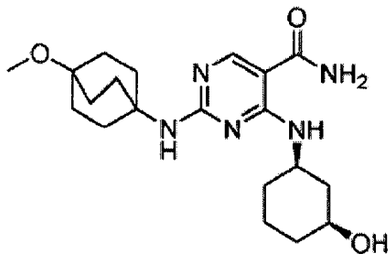
G. 4-(1-Etilciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. A una solución agitada de 4-(1-etilciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (830 mg, 3.2 mmol) en DMSO (10 mL) se agregó peróxido de hidrógeno acuoso (1.8 g, 30%, 1.6 mmol), y la solución de hidróxido de sodio acuoso (2.7 mL, 6 mol/L, 16 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a 50°C durante 15 minutos y se diluyó con agua. La mezcla fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración bajo presión reducida dio el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (5% metanol en DMC) para dar el producto deseado como un sólido blanco (800 mg, 2.9 mmol, 90% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 281.2 $[M+1]^+$.

H. 4-(1-Etilciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida. A 0°C, mCPBA (873 mg, 4.3 mmol) se agregó en forma de porción a una solución de 4-(1-etilciclopentilamino)-2-(metiltio)-pirimidina-5-carboxamida (800 mg, 2.9 mmol) en THF (30 mL). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y el crudo resultante fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice (5% metanol en DCM) para dar el producto deseado (800 mg, 2.56 mmol, 90% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 313.2 $[M+1]^+$.

I. 4-(1-Etilciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida. A una mezcla de 4-(1-etilciclo-pentilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (200 mg, 0.64 mmol) y (1r,4r)-4-aminciclohexanol (115 g, 1 mmol) en NMP (10 mL) se agregó DIEA (255 mg, 1.98 mmol). La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el producto

deseado (117.0 mg, 0.34 mmol, rendimiento 51%). ^{1}H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ ppm 8.17 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.06 – 2.04 (m, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 6H), 1.66 – 1.58 (m, 6H), 1.26 – 1.24 (m, 4H), 1.77 – 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI): *m/z* 348.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 57: 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexil)amino)-2-((4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)pirimidina-5-carboxamida



A. 1-(2-Cloroetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo. A una solución de agitación de ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico (100 g, 0.58 mmol) en metanol anhidro (800 mL) se agregó dicloruro sulfuroso (208 g, 1.75 mol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se vertió en agua. La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración dio ciclo-hexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (105 g, 0.53 mol, rendimiento 90.5%) que se usó sin más purificación.

A una solución de diisopropilamina (88 mL, 0.62 mol) en THF anhidro (500 mL) se agregó litio de n-butilo (240 mL, 0.6 mol, 2.5 M solución en hexano) en 20 minutos a -78°C. La mezcla fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 minutos.

A la mezcla descrita antes de ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetil (100 g, 0.5 mol) y hexametilfosforamida (360 mL, 2 mol) en THF anhidro (800 mL) se agregó solución de diisopropilamida de litio frescamente preparada (preparación descrita antes) en 30 minutos a -40°C. Después de agitar durante 1 hora a esta temperatura, se agregó 1-bromo-2-cloroetano (42 mL, 0.5 mol) en 1 hora. La mezcla fue agitada durante 3 horas a -78°C y después agitada durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida por la adición de solución de ácido clorhídrico acuoso (3 N, 420 mL). El solvente fue eliminado bajo presión reducida. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (200 mL x 3). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera (2x300 mL) y se secaron

sobre sulfato de sodio. La concentración dio el compuesto del título (116 g, rendimiento 88%) que se usó en el siguiente paso sin más purificación. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46 – 3.42 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 3H), 2.05 – 1.85 (m, 4H), 1.58 – 1.42 (m, 2H), 1.25 – 1.15 (m, 2H).

B. Biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo. A una solución de diisopropilamina (77 mL, 0.54 mol) en THF anhidro (500 mL) se agregó litio de n-butilo (500 mL) se agregó litio de n-butilo (210 mL, 0.53 mol, 2.5 M solución en hexano) en 20 minutos a -78°C. La mezcla fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 minutos.

A una mezcla de 1-(2-cloroetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (116 g, 0.44 mol) y hexametilfosforamida (317 mL, 1.7 mol) en THF anhidro (800 mL) se agregó diisospropilamida de litio frescamente preparada (preparación descrita antes) en 30 minutos a -40°C. La mezcla fue agitada durante 2 horas a -78°C y después se agitó durante la noche permitiendo calentar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL) y la mezcla fue agitada durante 10 minutos. Los solventes volátiles fueron eliminados por evaporación bajo presión reducida. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 200 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (300 mL x 2) y se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración bajo presión reducida dio producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (58.0 g, 0.25 mol, rendimiento 50% en dos pasos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 3.65 (s, 6H), 1.81 (s, 12H).

C. Ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico. Una solución de biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (58.0 g, 0.25 mol) en metanol (600 mL) se calentó a reflujo y después una solución de hidróxido de potasio (9.8 g, 0.175 mol) e metanol (100 mL) y agua (12 mL) se agregó en 30 minutos. La mezcla de reacción refluyó durante 24 horas y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2) para recuperar algo de material de partida (22.0 g). La capa acuosa resultante se acidificó a pH = 3 por adición de ácido clorhídrico y fue extraída con acetato de etilo (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto del título (30.0 g, 0.14 mol, rendimiento 55%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 3.65 (s, 3H), 1.81 (s, 12H); MS (ESI): *m/z* 211.3 $[M-H]^-$.

D. 4-Bromobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo. A una suspensión de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (11.0 g, 51.8 mmol) en acetona (80 mL) se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso (1 M, 51.8 mL, 51.8 mmol) y una solución de nitrato de plata (8.8 g, 51.9 mol) en agua (10 mL). El precipitado formado fue recolectado por filtración, se lavó con agua, acetona y éter dietílico y se secó al vacío a 115°C durante 4 horas. La ((4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)oxi)plata obtenida (15.3 g, 47.9 mmol) se suspendió en hexano (125 mL), seguido por adición de bromuro (7.7 g, 48.1 mmol) en 30 minutos a temperatura ambiente. Después de completar la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido, y la torta de filtro se lavó con hexano (150 mL x 4). Los filtrados orgánicos combinados se lavaron con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL x 2) y salmuera (200 mL), después se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración bajo presión reducida dio el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (5% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4.2 g, 0.17 mol, 33% rendimiento en dos pasos). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 3.64 (s, 3H), 2.27 – 2.20 (m, 6H), 1.98 – 1.94 (m, 6H).

E. Ácido 4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico. 4-Bromo-biciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo (17.0 g, 69.0 mmol) se refluyó en 1.5 L de 1% solución de hidróxido de sodio acuoso durante 24 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se acidificó con ácido clorhídrico (6N, 100 mL) y se extrajo con éter dietílico (6 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el compuesto del título (10.4 g, 61.1 mmol, rendimiento: 89%), que se usó en el siguiente paso sin más purificación; MS (ESI): *m/z* 169.2 $[M-H]^-$.

F. 4-Hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo. A una solución de ácido 4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (14 g, 82.4 mmol) en metanol (300 mL) se agregó ácido sulfúrico concentrado (1 mL). La mezcla se refluyó durante 10 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en agua (100 mL) y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (200 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado (100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. La

concentración dio el compuesto del título (14.5 g, rendimiento 96%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 3.64 (s, 3H), 1.96 – 1.89 (m, 6H), 1.69 – 1.64 (m, 6H).

G. 4-Metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo. A una solución de 4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo (8.9 g, 48 mmol) en THF anhidro (150 mL) a -78°C se agregó litio de n-butilo (23 mL, 57.5 mmol, 2.5 M solución en hexano) en 30 minutos, seguido por la adición lenta de yodometano (14 g, 98 mmol). La mezcla fue agitada a 60°C durante 3 horas y fue extinguida por adición de solución de cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL). La solución resultante se concentró y el residuo fue extraído con acetato de etilo (150 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto del título (6.5 g, 67%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 3.64 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.95 – 1.89 (m, 6H), 1.70 – 1.65 (m, 6H).

H. Ácido 4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico. Metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de metilo (6.5 g, 33 mmol) se refluyó en solución de hidróxido de sodio acuoso (5%, 150 mL) durante 2 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se acidificó con solución de ácido clorhídrico (6 N, 50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar el compuesto del título (5.9 g, 32 mmol, rendimiento 97%) que se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 183.2 $[M-H]^-$.

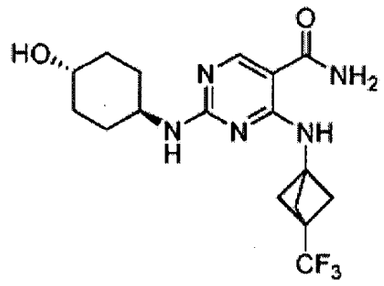
I. (4-Metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de bencilo. A una solución de ácido 4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (5.9 g, 32 mmol) en dioxano (80 mL) se agregó DIEA (8.3 g, 64.2 mmol), azida de difenilo fosforilo (13.2 g, 48 mmol) y fenilmetanol (17.3 g, 160 mmol). La mezcla fue agitada a 80°C durante la noche y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (5% metanol en DCM) para dar el producto deseado (9 g, 31 mmol, rendimiento 96%). MS (ESI): *m/z* 290.2 $[M+H]^+$.

J. Clorhidrato de 4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-amina. A una solución de (4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de bencilo (9 g, 31 mmol) en metanol (150 mL) se agregó paladio en carbón (0.5 g, 10%). La mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante la noche y después se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en solución de ácido clorhídrico (10% en metanol, 50 mL) y se agitó

durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo resultante se suspendió en THF (20 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y el precipitado se recolectó y se secó para dar el producto deseado (3.8 g, 20 mmol, rendimiento: 68%). ^{1}H NMR (DMS-d_6 400 MHz): δ ppm 8.14 (brs, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.83 – 1.80 (m, 6H), 1.68 – 1.64 (m, 6H); MS (ESI): *m/z* 156.1 $[M+1]^+$.

K. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(4-metoxibiciclo-[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (1.2 g, 3.8 mmol; síntesis descrita en la presente) y clorhidrato de 4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-amina (600 mg, 3.1 mmol) en NMP (12 mL) se agregó DIEA (1.03 g, 8 mmol). La mezcla resultante se purificó por cromatografía de columna de fase invertida para dar el producto deseado (230 mg, 0.6 mmol, 15.5% rendimiento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ ppm 8.70 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.40 (brs, 2H), 5.01 (br. s, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.37 – 2.34 (m, 1H), 2.15 – 2.11 (m, 6H), 1.99 – 1.97 (m, 2H), 1.90 – 1.86 (m, 1H), 1.80 – 1.76 (m, 6H), 1.38 – 1.22 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 390.2 $[M+1]^+$.

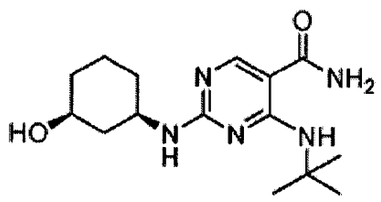
Ejemplo 58: 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(3-(trifluoro-metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)-biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de 5 mL NMP de (2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (445 mg, 1.416 mmol)) se agregó clorhidrato de 3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (266 mg, 1.416 mmol) y DIEA (0.494 mL, 2.83 mmol). La reacción entonces se calentó a 90°C durante la noche. LCMS mostró la masa de producto deseada como el pico dominante. La reacción cruda se purificó directamente en una HPLC semi-preparativa (método: 5-80%

acetonitrilo + 0.1% TFA en agua + 0.1% TFA). Fracciones de producto se combinaron y evaporaron bajo presión reducida a un volumen <5 mL. El material entonces se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El sólido resultante se disolvió en metanol y se lavó a través de una columna StratoSpheres SPE PL-HCO3 MP-Resin, eluyendo con metanol. La evaporación de solvente bajo presión reducida dio 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida. El material se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-10% metanol en DCM sobre 1650 mL; 40 mL/min). Se combinaron fracciones de producto y se evaporaron a sequedad para dar 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)biciclo-[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida (135 mg, 0.35 mmol, 24.8% rendimiento); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.57 – 7.86 (m, 1H), 7.26 – 7.32 (m, 1H), 6.91 – 7.17 (m, 1H), 4.60 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.49 – 3.73 (m, 1H), 3.35 – 3.46 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.86 d, J=11.32 Hz, 4H), 1.26 (br. s., 4H); MS (ESI): *m/z* 386.0 $[M+1]^+$.

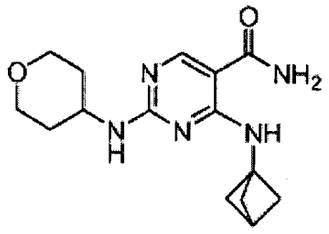
Ejemplo 59: 4-(ter-Butilamino)-2-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida



A. 4-(Ter-butilamino)-2-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)amino)-pirimidina-5-carboxamida. A una mezcla de 4-(ter-butilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (250 mg, 0.918 mmol; síntesis descrita en la presente) y (1S,3R)-3-aminociclohexanol (138 mg, 1.2 mmol; preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)) en NMP (10 mL) se agregó DIEA (374 mg, 2.9 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (212.2 mg, 0.69 mmol, rendimiento 75%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ

ppm 8.86 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.53 (brs, 3H), 3.93 – 3.91 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 2.27 – 2.25 (m, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.42 – 1.25 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 308.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 60: 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidina-5-carboxamida



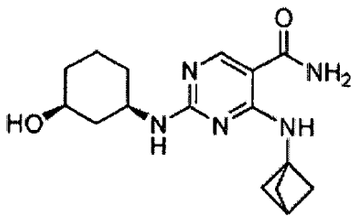
A. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo. A una solución agitada de 4-cloro-2-(metiltio)-pirimidina-5-carbonitrilo (3.0 g, 16 mmol) en DMSO (20 mL) se agregó DIEA (6.2 g, 48 mmol) y clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (1.9 g, 16 mmol; preparado de conformidad con *Org. Lett.*, 13(17): 4746-4748 (2011)). La mezcla resultante fue agitada a 60°C durante 2 horas y después se vertió en agua. La mezcla fue extraída con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (3.5 g, 14.9 mmol, 93% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 233.2 $[M+1]^+$.

B. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (3.45 g, 14.9 mmol) en DMSO (15 mL) se agregó solución de peróxido de hidrógeno acuoso (8.4 g, 30%, 74.5 mmol) y solución de hidróxido de sodio acuoso (12.4 mL, 6 mol/L, 74.5 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a 50°C durante 15 minutos y después fue extinguida por la adición de agua (30 mL). El sólido formado fue recolectado y se secó al vacío para dar el producto deseado (3.5 g, 14.0 mmol, 94% rendimiento). MS (ESI): *m/z* 251.2 $[M+1]^+$.

C. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carboxamida y 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida. mCPBA (4.3 g, 21 mmol) se agregó en forma de porción una solución de 4-(biciclo[1.1.1]-pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (3.5 g, 14 mmol) en THF (40 mL) a 0°C. La reacción se monitoreó por cromatografía de capa delgada. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (5% metanol en DCM) para dar 3.1 g de la mezcla del título. MS (ESI): *m/z* 267.2 $[M+1]^+$/ 283.2 $[M+1]^+$.

D. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidina-5-carboxamida. A una mezcla de 4-(biciclo-[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida, 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (300 mg) y clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-amina (181.5 mg, 1.32 mmol) en NMP (10 mL) se agregó DIEA (426 mg, 3.3 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 100°C durante la noche. Después la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (221.3 mg, 0.73 mmol, rendimiento 67%) como un polvo amarillo. ^{1}H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ ppm 8.19 (s, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 3H), 3.44 – 3.38 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* 304.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 61: 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida

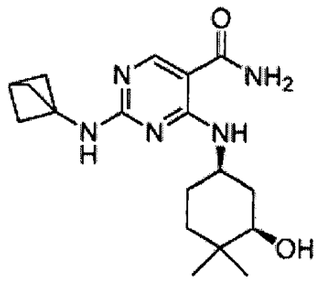


A. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carboxamida y 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida. Se agregó ácido 3-cloro-benzoperoxoico (4.27 g, 21 mmol) en forma de porción a una solución de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (3.50 mg, 14 mmol, síntesis descrita en la presente) en THF (40 mL) a 0°C. La solución resultante se mezcló a 0°C durante 1 hora y después se concentró bajo presión reducida a un aceite que se purificó por

cromatografía de columna de gel de sílice (5% metanol en DCM) para dar 310 mg de una mezcla de 4-(biciclo-[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida y 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida como un aceite amarillo. MS (ESI): *m/z* 267.2 $[M+1]^+$/283.2 $[M+1]^+$.

B. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(((1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexil)amino)pirimidina-5-carboxamida. A una mezcla de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida y 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidina-5-carboxamida (300 mg) y (1S,3R)-3-aminociclohexanol (152 mg, 1.32 mmol; preparado como se describe en *Tetrahedron: Asymmetry* 15:2051-2056 (2004)) en NMP (10 mL) se agregó DIEA (426 mg, 3.3 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (230.2 mg, 0.73 mmol, rendimiento 66%). ^{1}H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ ppm 8.29 (s, 1H), 3.91 – 3.89 (m, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.29 – 2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97 – 1.83 (m, 3H), 1.41 – 1.21 (m, 4H); MS (ESI): *m/z* 318.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 62: 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida



A. N-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-bromo-4-(metiltio)-pirimidin-2-amina. A una solución de agitación de 5-bromo-2-cloro-4-(metiltio)-pirimidina (1.0 g, 4.18 mmol) en NMP (10.0 mL) se agregó clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (749 mg, 6.26 mmol, preparado de conformidad con *Org. Lett.*, 13(17): 4746-4748 (2011)) y DIEA (2.19 mL, 12.53 mmol). La mezcla fue agitada a 100°C durante 16 horas y después el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo se diluyó en 100 mL acetato de etilo y 50 mL 1M solución acuosa de fosfato de hidrógeno de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa fue extraída con 50 mL acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar N-

(biciclo-[1.1.1]pentan-1-il)-5-bromo-4-(metiltio)pirimidina-2-amina (1250 mg, 4.37 mmol, 105% rendimiento) como un sólido que se usó sin más purificación. MS (ESI): *m/z* 286.0 $[M+1]^+$ y 288.0 $[M+H]^+$.

B. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo. N-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-bromo-4-(metiltio)-pirimidin-2-amina (1250 mg, 4.37 mmol), polvo de zinc (71.4 mg, 1.092 mmol), cianuro de zinc (333 mg, 2.84 mmol), 1,1´-bi-(difenil-fosfino)ferroceno (196 mg, 0.349 mmol), tri(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (200 mg, 0.218 mmol), y DMA (8.35 mL) se combinaron y calentaron durante la noche a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con 125 mL acetato de etilo y 50 mL agua y se filtró a través de una almohadilla de celita. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa fue extraída con 75 mL acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con 2 x 50 mL salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a un aceite. El aceite crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (0% - 30% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contienen producto se combinaron y concentraron para dar 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il-amino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (566 mg, 2.436 mmol, 55.8% rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.81 – 9.08 (m, 1H), 8.31 – 8.57 (m, 1H), 2.55 – 2.63 (m, 3H), 2.11 (s, 7H). MS (ESI): *m/z* 233.3 $[M+1]^+$.

C. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación de 2-(biciclo[1.1.1]-pentan-1-ilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (566 mg, 2.436 mmol) en DMSO (7 mL) se agregó 6 M solución de hidróxido de sodio acuoso (2.030 mL, 12.18 mmol) y 30% solución de peróxido de hidrógeno acuoso (1.381 mL, 12.18 mmol) a 0°C. La mezcla entonces fue agitada a 50°C durante 30 minutos y después se vertió en agua helada (50 mL). Los sólidos que se formaron fueron agitados en un baño helado durante 30 minutos, se filtraron, lavaron con agua, y después se secaron en un horno al vacío durante la noche a 45°C para dar 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (410 mg, 1.638 mmol, 67.2% rendimiento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.03 – 8.34 (m, 2H), 2.43 – 2.48 (m, 1H), 2.35 (br. s., 3H), 2.09 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* 251.3 $[M+1]^+$.

D. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metilsulfinil)-pirimidina-5-carboxamida. A una solución de agitación d 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-

(metiltio)pirimidina-5-carboxamida (410 mg, 1.638 mmol) en cloroformo (39.0 mL) se agregó en forma de porción 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (514 mg, 1.965 mmol). La solución amarillo pálido resultante se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo como un sólido blanco. Se agregó acetato de etilo (15 mL) a estos sólidos y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró, lavó con acetato de etilo, y se secó en un horno al vacío por algunas horas para dar 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (397 mg, 1.491 mmol, 91% rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.67 – 9.14 (m, 2H), 7.93 – 8.11 (m, 1H), 7.41 – 7.54 (m, 1H), 2.68 – 2.79 (m, 3H), 2.43 – 2.48 (m, 1H), 2.02 – 2.21 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 267.0 $[M+1]^+$.

E. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida. A una suspensión de agitación de 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidina-5-carboxamida (397 mg, 1.491 mmol) y una mezcla de clorhidrato de (1R,5R)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol y clorhidrato de (1S,5S)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol (348 mg, 1.938 mmol, síntesis descrita en la presente) en DMF (4.88 mL) se agregó DIEA (0.78 mL, 4.47 mmol) y la reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción cruda se vertió en 60 mL de agua helada. Los sólidos resultantes se suspendieron durante ~ 1 hora, se filtraron, enjuagaron con agua y secaron durante algunas horas en un horno al vacío a 45°C para dar una mezcla de 2-(biciclo-[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida y 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida (481 mg, 1.392 mmol, 93% rendimiento). Este material se separó por SFC quiral preparativo utilizando una columna ChiralPak AD-H, 250x30 mm I.D. con un 40% etanol isocrático + 0.1% hidróxido de amonio en gradiente de CO_2 a 120 mL/min velocidad de flujo y a 38°C. El isómero de elución más rápida se determinó como pico 1 y se obtuvo 132 mg (0.382 mmol). El isómero de elución más lenta se determinó como pico 2 y se obtuvo 120 mg (0.349 mmol).

Pico 1: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.85 – 9.12 (m, 1H), 8.14 – 8.44 (m, 1H), 7.63 – 7.90 (m, 1H), 4.47 – 4.63 (m, 1H), 3.76 – 3.96 (m, 1H), 3.08 – 3.23 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.87 – 1.99 (m, 1H), 1.66 – 1.83 (m, 1H), 1.04 – 1.47 (m, 4H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). MS (ESI): *m/z* 346.3 $[M+1]^+$.

Pico 2: ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz): δ ppm 8.88 – 9.07 (m, 1H), 8.25 – 8.45 (m, 1H), 7.57 – 7.90 (m, 1H), 4.46 – 4.59 (m, 1H), 3.78 – 3.96 (m, 1H), 3.09 – 3.22 (m, 1H), 2.35 – 2.47 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.87 – 1.99 (m, 1H), 1.66 – 1.80 (m, 1H), 1.37 – 1.48 (m, 1H), 1.12 – 1.34 (m, 3H), 0.88 – 0.94 (m, 3H), 0.71 – 0.86 (m, 3H). MS (ESI): *m/z* 346.3 $[M+1]^+$. Por comparación de potencia SAR con compuestos similares de estereoquímica absoluta conocida descrita en la presente, el pico 1 fue asignado como **2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimeticiclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida.** El pico 2 fue asignado como **2-(biciclo-[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida.**

ENSAYOS

ENSAYO BIOQUÍMICOS

A. Ensayos de fluorescencia resueltos de tiempo

Ensayo JNK1: Se usó un ensayo de fluorescencia resuelto de tiempo de 384 pozos para monitorear actividad de JNK1. El ensayo JNK1 se realizó en el siguiente regulador de ensayo: 50 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, y 0.01% Tween 20. Para iniciar la reacción 100 nM de péptido ULight™-marcado 4EBP1 (Perkin-Elmer) y 5 μM de ATP se mezclaron con 500 pM de JNK1 (Carna Biosciences), para un volumen total de ensayo de 20 μL en cada pozo. El ensayo fue incubado a temperatura ambiente durante 1 hora y terminó usando una mezcla de 30 mM EDTA y 4 nM Eu-anti-4EBP1, al agregar 20 μL de solución de paro a cada pozo. Se leyeron placas en un lector Perkin-Elmer Envision Reader.

Ensayo JNK2: Se usó un ensayo de fluorescencia resuelto de tiempo de 384 pozos para monitorear actividad de JNK2. El ensayo JNK2 se realizó en el siguiente regulador de ensayo: 50 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, y 0.01% Tween 20. Para iniciar la reacción 100 nM de péptido ULight™-marcado 4EBP1 (Perkin-Elmer) y 5 μM de ATP se mezclaron con 500 pM de JNK2 (Carna Biosciences), para un volumen total de ensayo de 20 μL en cada pozo. El ensayo fue incubado a temperatura ambiente durante 1 hora y terminó usando una mezcla de 30 mM EDTA y 4 nM Eu-anti-4EBP1, al agregar 20 μL de solución de paro a cada pozo. Se leyeron placas en un lector Perkin-Elmer Envision Reader.

B. Ensayos de cascada Z´-LYTE®

Ensayo JNK1: Se realizó el ensayo de quinasa JNK1 Z'-LYTE® Cascade en el siguiente regulador: 50 mM HEPES a pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, y 1 mM DTT. Se preparó una mezcla de reacción de 10 µL quinasa conteniendo 1.81 – 7.25 ng JNK1, 25 ng MAPKAPK2 inactivo, 100 µM ATP y 2 µM Ser/Thr 04 péptido. El ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, 5 µL de una dilución 1:512 de Development Reagent A (Invitrogen, PV3295) se agregó a la mezcla de reacción y se incubó a temperatura ambiente durante una hora adicional. Los datos entonces se leyeron en un lector de placa de fluorescencia y se analizaron.

Ensayo JNK2: Se realizó el ensayo de quinasa JNK2 Z'-LYTE® Cascade en el siguiente regulador: 50 mM HEPES a pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, y 2 mM DTT. Se preparó una mezcla de reacción de 10 µL quinasa conteniendo 0.38 – 1.5 ng JNK2, 100 ng MAPKAPK2 inactivo, 100 µM ATP y 2 µM Ser/Thr 04 péptido. El ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, 5 µL de una dilución 1:512 de Development Reagent A (Invitrogen, PV3295) se agregó a la mezcla de reacción y se incubó a temperatura ambiente durante una hora adicional. Los datos entonces se leyeron en un lector de placa de fluorescencia y se analizaron.

C. Ensayos radioactivos

Ensayo JNK1: El ensayo de quinasa JNK radioactiva se llevó a cabo en un formato de placa de 96 pozos a un volumen final de 100 µL. La concentración de ensayo final fue 6.6 µM ATP (ATP Km 3 veces), 2.64 a 5 µg/mL JNK1, y 100 µg/mL cJUN. JNK1 se diluyó en el siguiente regulador de dilución (20 mM HEPES pH 7.6, 0.1 mM EDTA, 2.5 mM $MgCl_2$, 0.004% (p/v) Triton X100, 2 µg/ml Leupeptin, 20 mM fosfato B-glicerol, 0.1 mM $Na_3 VO_4$ ditiotreitol) y después se pre-mezcló con cJun diluido en el regulador de solución de sustrato (20 mM HEPES pH 7.6, 50 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 2.5 mM $MgCl_2$, 0.05% (p/v) Triton X100). La mezcla JNK1/cJun (85 µl) se agregó al inhibidor (5 µl) diluido en 100% DMSO para dar una concentración final de ensayo de DMSO de 5% (v/v). La mezcla de enzima, sustrato e inhibidor se dejó equilibrar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción inició por la adición de 10 µL de 10X ATP en regulador de quinasa (130 mM $MgCl_2$, 6 mM ditiotreitol, 150 mM fosfato de para-nitrofenilo, 100 µCi/ml γ-[^{33}P]-ATP). Las reacciones se dejaron proceder durante 20 minutos antes de la precipitación de proteína vía ácido tricloroacético (7.2% TCA final). Después de una incubación de 30 minutos con TCA, se recolectaron productos de reacción

en placas de 96 pozos de microfiltro de vidrio (Millipore MAHF CIH60) usando un Packard Filtermate. El precipitado se lavó con solución salina regulada de fosfato y la cantidad de fosfato incorporado en cJun se cuantificó por conteo de centelleo usando un Packard Topcount-NXT. Todos los ensayos fueron conducidos bajo condiciones en donde la incorporación de fosfato fue lineal con respecto a tiempo y concentración de enzima. Se calcularon valores IC_{50} como la concentración del inhibido al cual se redujo la fosforilación c-Jun a 50% del valor de control.

Ensayo JNK2: El ensayo se llevó a cabo en un formato de placa de 96 pozos a un volumen final de 100 µL. Las concentraciones de ensayo finales fueron 6.6 µM ATP (ATP Km 3 veces), 0.2 a 0.53 µg/mL JNK2, y 100 µg/mL cJUN. JNK2 se diluyó en el siguiente regulador de dilución (20 mM HEPES pH 7.6, 0.1 mM EDTA, 2.5 mM $MgCl_2$, 0.004% (p/v) Triton X100, 2 µg/ml Leupeptin, 20 mM fosfato B-glicerol, 0.1 mM Na_3 VO_4 ditiotreitol) y después se pre-mezcló con cJun diluido en el regulador de solución de sustrato (20 mM HEPES pH 7.6, 50 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 2.5 mM $MgCl_2$, 0.05% (p/v) Triton X100). La mezcla JNK2/cJun (85 µl) se agregó al inhibidor (5 µl) diluido en 100% DMSO para dar una concentración final de ensayo de DMSO de 5% (v/v). La mezcla de enzima, sustrato e inhibidor se dejó equilibrar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción inició por la adición de 10 µL de 10X ATP en regulador de quinasa (130 mM $MgCl_2$, 6 mM ditiotreitol, 150 mM fosfato de para-nitrofenilo, 100 µCi/ml γ-[^{33}P]-ATP). Las reacciones se dejaron proceder durante 60 minutos antes de la precipitación de proteína vía ácido tricloroacético (7.2% TCA final). Después de una incubación de 30 minutos con TCA, se recolectaron productos de reacción en placas de 96 pozos de microfiltro de vidrio (Millipore MAHF CIH60) usando un Packard Filtermate. El precipitado se lavó con solución salina regulada de fosfato y la cantidad de fosfato incorporado en cJun se cuantificó por conteo de centelleo usando un Packard Topcount-NXT. Todos los ensayos fueron conducidos bajo condiciones en donde la incorporación de fosfato fue lineal con respecto a tiempo y concentración de enzima. Se calcularon valores IC_{50} como la concentración del inhibido al cual se redujo la fosforilación c-Jun a 50% del valor de control.

ENSAYOS CELULARES

RAW264.7 Ensayo celular entero Fosfo-cJun. Células RAW264.7 fueron adquiridas de la colección americana de cultivo de tejido y se mantuvieron en medio de crecimiento que consiste de 90% medio Modified Eagle de Dulbecco de

alta glucosa (Invitrogen), 10% suero bovino fetal (Hyclone), y 2 mM L-glutamina (Invitrogen). Todas las células fueron cultivadas a 37°C en 95% aire y 5% CO_2. Se chaparon células a una densidad de 1.0 x 105 células por pozo en una placa de 96 pozos en 120 µL de medio de crecimiento. Se diluyó material de compuesto de Diaminopirimidina (30 mM) en serie en DMSO, además se diluyó en medio de crecimiento, y se agregó a cada pozo como una solución concentrada 10 veces en un volumen de 15 µL, se mezcló y se dejó incubar con células. El vehículo de compuesto (DMSO) se mantuvo a una concentración final de 0.2% en todos los pozos. Después de 30 minutos, las células fueron activadas con lipopolisacárido (ALEXIS Biochemicals) a una concentración final de 25 ng/mL. Se agregó lipopolisacárido como una solución concentrada 10 veces en medio de crecimiento y se agregó en un volumen de 15 µL por pozo. Se cultivaron placas de célula durante 1 hora, después de lo cual se eliminó el medio celular. El nivel de proteína c-Jun que se fosforiló en serina 63 fue medido de acuerdo de las instrucciones del fabricante para el ensayo de lisato de célula entera kit fosfo-c-Jun (Ser 63) (Meso Scale Discovery) con la excepción de que la concentración de NaCl en el regulador de lisis se aumentó a una concentración final de 350 mM. Los IC_{50} se calcularon como la concentración de Compuesto de Diaminopirimidina a la cual el nivel de proteína c-Jun fosforilada se redujo a 50% de la ventana de señal. Ciertos compuestos de la tabla 1, 2 y 3 tienen un valor de IC_{50} que varía de 0.01 – 30 µM en este ensayo.

Ensayo de producción de célula Jurkat T IL-2. Células Jurkat T (clon E6-1) fueron adquiridas de la colección americana de cultivo de tejido y se mantuvieron en medio de crecimiento que consiste de medio RPMI 1640 que contiene 2 mM L-glutamina (Mediatech), con 10% suero bovino fetal (Hyclone), y penicilina/estreptomicina. Todas las células fueron cultivadas a 37°C en 95% aire y 5% CO_2. Se chaparon células a una densidad de 1.0 x 105 células por pozo en una placa de 96 pozos en 120 µL de medio de crecimiento. Se diluyó material de compuesto de Diaminopirimidina (20 mM) en medio de crecimiento, y se agregó a cada pozo como una solución concentrada 10 veces en un volumen de 15 µL, se mezcló y se dejó pre-incubar con células durante 30 minutos. El vehículo de compuesto (dimetilsulfóxido) se mantuvo a una concentración final de 0.2% en todas las muestras. Después de 30 minutos, las células fueron activadas con PMA (acetato de forbol miristato; concentración final 50 ng/mL) y PHA (fitohemaglutinina; concentración final de 1 µg/mL. Se agregó PMA y PHA como

una solución concentrada 10 veces en medio de crecimiento y se agregó en un volumen de 15 μL por pozo. Se cultivaron placas de célula durante 6 horas, Se formaron bolas celulares por centrifugación y el medio fue eliminado y almacenado a -20°C. Se analizaron alícuotas de medio de acuerdo con las instrucciones del fabricante para el equipo de cultivo de tejido Human IL-2 (Meso Scale Discovery). Los IC_{50} se calcularon como la concentración de Compuesto de Diaminopirimidina a la cual la producción de IL-2 se redujo a 50% de la ventana de señal. Ciertos compuestos de la tabla 1, 2 y 3 tienen un valor de IC_{50} que varía de 0.01 – 10 μM en este ensayo.

MODELOS ANIMALES

Ensayo de pcJun y producción de TNF-α inducido por LPS de rata o ratón *in vivo*. Ratas CD macho o ratones C57B1/6 procurados de Charles River Laboratories, a 7 semanas de edad o 20 g de peso respectivamente, se dejaron aclimatar durante una semana antes de usarse. En la rata, la vena de la cola lateral fue canulada percutáneamente con un catéter de aguja de 22 calibre bajo anestesia breve de isoflurano y 20 μg LPS (E. Coli 055:BS) y catéteres fueron descargados con 2.5 mL/kg de solución salina inyectable normal. En el ratón, 1 mg/kg LPS (E. Coli 055:BS) en solución salina se administró intraperitonealmente en un volumen de 200 μl. Los animales fueron administrados el Compuesto de Diamino-pirimidina por gavaje oral 15 a 180 minutos antes de la inyección de LPS. Se recolectó sangre vía punción cardiaca 90 minutos o 2 horas después del reto de LPS para ratas y ratones, respectivamente, y el hígado y grasa epididimal se aisló para análisis pcJun usando la plataforma de Mesoscale Discovery. El plasma fue preparado usando tubos de separación de heparina de litio y congelado a -80°C hasta analizarse. Se determinaron los niveles de TNF-α usando un equipo ELISA de TNF-α específico de rata o ratón (Mesoscale Discovery). La grasa de hígado y epididimal se homogenizaron y sonicaron en regulador de lisis Mesoscale, se determinó el contenido de proteína (equipo de determinación de proteína BCA) y se midieron los niveles de pcJun (Mesoscale Discovery). Se calcularon los valores ED_{50} como la dosis del Compuesto de Diaminopirimidina a la cual los niveles de TNF-α o pcJun se redujeron a 50% del valor de control. Ciertos compuestos de la tabla 1, 2 y 3 fueron mostrados, o serán mostrados, teniendo un valor ED_{50} variando de 30-100 mg/kg en este ensayo.

Suplemento de aminoácido deficiente de colina indujo modelo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en la rata. Las ratas macho Wistar obtenidas de Charles River Laboratories a 7 semanas de edad se dejaron aclimatar durante una semana antes de usarse. Las ratas son alimentadas dieta suplementada de aminoácido L deficiente de colina (CDAA) (Dyets Inc) por hasta 12 semanas. Las ratas son administradas Compuesto de Diaminopirimidina por gavaje oral una vez o dos veces al día iniciando al momento de introducción a la dieta por entre 2 y 12 semanas. Al terminar el estudio, se recolectó sangre vía punción cardiaca y grasa aislada de hígado y epididimal. El tejido de hígado se procesa para histología y la cantidad de esteatosis o fibrosis se cuantifica siguiendo H&E (hematoxilina y eosina) o manchado rojo picro Sirius. La función de hígado es evaluada por análisis de enzimas de hígado, por ejemplo, ALT y AST en plasma o suero. Además, niveles de fosfo-cJun en el hígado se cuantificaron por IHC, como se describe por Ma F., y otros, *Lab Invest.*; 89(4):470-84 (2009). Los valores ED_{50} son calculados como la dosis de Compuesto de Diaminopirimidina a la cual la fibrosis, esteatosis, enzima de hígado, y/o niveles de p-cJun se reducen a 50% del valor de control. Ciertos compuestos de la tabla 1, 2 y 3 tienen, o serán mostrados por tener, un valor ED_{50} variando de 10-100 mg/kg en este ensayo.

Modelo de ligación de ducto biliar de fibrosis. Se obtuvieron ratones BALB/c machos (22-24 g) de Charles River Laborartories, y se dejaron aclimatar por una semana antes de cirugía. Un anestésico de quetamina (80-100 mk/kg)/xilazina (8mg/kg) dio IP se usó para el procedimiento quirúrgico de ligación de ducto biliar. Una incisión abdominal dio acceso al ducto biliar que se ligó con dos suturas de seda 6.0 colocadas rostral a la conexión del ducto biliar con los intestinos. Se usó sutura 3-0 vicrilo para cerrar la pared abdominal, y piel. Después de la cirugía, los ratones fueron administrados 1 mL de solución de Ringer lactada sub-cutánea diario así como comida húmeda por la duración del estudio. Se administraron compuestos de prueba por gavaje oral iniciando el día después de la cirugía. Los estudios fueron terminados 14 días después de la ligación del ducto biliar. Se recolectó sangre vía punción cardiaca y se aisló suero para análisis de química clínica de función el hígado (ALT, AST y bilirrubina). Se recolectó tejido de hígado y se procesó histológicamente, se manchó con H&E (hematoxilina y eosina) o Picro Sirius rojo, y se usó para evaluar la cantidad de inflamación, hiperplasia periportal, necrosis y fibrosis inducida por el procedimiento quirúrgico de ligación del ducto biliar. Además, los niveles de fosfo-cJun en el hígado fueron cuantificados por IHC, como se describe por Ma F., y otros, *Lab Invest.*, 89(4):470-

84 (2009). Ciertos compuestos de la tabla 1, 2 y 3 muestran, o mostrarán, inhibición estadísticamente significativa de inflamación, hiperplasia periportal, necrosis, fibrosis y/o niveles de fosfor-cJun a niveles de dosis de 10-300 mg/kg QD o BID.

Modelo de Fibrosis de tetracloruro de carbono. Ratones C57B1/6 machos obtenidos de Harlan pesando 22-24 g al arribo se dejaron aclimatar durante una semana antes de usarse. Se estableció fibrosis vía inyección intraperitoneal de CCl_4 (0.75 mL/kg) en aceite mineral (15% v/v CCl_4 en aceite mineral) 3 veces por semana. Los animales fueron administrados el Compuesto de Diaminopirimidina por gavaje oral 1 horas antes de la inyección inicial de CCl_4 y después diario o dos veces al día hasta el final del estudio, 28 días después. Al terminar el estudio, se recolectó sangre vía punción cardiaca y se aisló el hígado. El tejido de hígado fue procesado para histología y la cantidad de esteatosis o fibrosis se cuantificó siguiendo H&E (hematoxilina y eosina) o manchado de picro Sirius rojo. La función de hígado fue evaluada por análisis de enzimas de hígado, por ejemplo, ALT y AST en plasma o suero. Además, se cuantificaron los niveles de fosfo-cJun en el hígado por IHC, como se describe por Ma F., y otros, *Lab Invest.*; 89(4): 470-84 (2009). Ciertos compuestos de la tabla 1, 2 y 3 muestran, o mostrarán, inhibición estadísticamente significativa de inflamación, hiperplasia periportal, necrosis, fibrosis y/o niveles de fosfor-cJun a niveles de dosis de 10-300 mg/kg QD o BID.

Modelo de bleomicina de piel: Ratones DBA/2 macho o hembra se obtienen de Harlan pesando 22-24 g al arribo y se dejan aclimatar por una semana antes de usarse. Se induce fibrosis de piel por inyecciones intradérmicas de bleomicina (0.5 mg/mL en un volumen total de 100 μL) cada tercer día durante 6 semanas en áreas definidas de la espalda superior. Los animales son administrados el Compuesto de Diaminopirimidina por gavaje oral 1 hora antes de la inyección inicial de bleomicina y después diario o dos veces al día hasta el final del estudio, 3 ó 6 semanas después. Al terminar el estudio, se recolecta sangre vía punción cardiaca o la piel es aislada. La piel es procesada para histología y el grosor dérmico es cuantificado siguiendo H&E (hematoxilina y eosina) manchado. Ciertos compuestos de la tabla 1, 2 y 3 mostrarán inhibición estadísticamente significativa de grosor de piel a niveles de dosis de 10-300 mg/kg QD o BID.

Modelo de bleomicina de pulmón: Ratones C57B1/6 macho se obtienen de Charles River Laboratories y los animales se dejaron aclimatar durante al menos 5 días. Los animales se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y tienen

aproximadamente 8 semanas al comienzo del estudio. Los ratones son ligeramente anestesiados con isoflurano y la tráquea expuesta. En el día 0, se inyecta bleomicina (30 μL; 0.05U) en la tráquea. Siguiendo la inyección de bleomicina, la herida se cierra usando grapas de herida y el animal se dejó recuperar. Se administra prednisolona (control positivo, dosificado intraperitonealmente), vehículo (oralmente dosificado) o Compuesto de Diaminopirimidina (dosificado oralmente) 30 minutos a 2 horas antes de la administración de bleomicina (modelo profiláctico) o 4 días después de bleomicina (modelo terapéutico). La dosificación con vehículo o Compuesto de Diamino-pirimidina se lleva a cabo dos veces al día a lo largo de todos los estudios, dosificando con prednisolona se lleva a cabo una vez al día. Se monitorearon ratones diario para efectos adversos a partir de administración de artículo de prueba, incluyendo efecto en peso corporal. Los ratones son eutanizados en el día 13. Se realiza lavaje bronqueoalveolar usando 1 mL solución salina regulada de fosfato (PBS) y se determinan conteos de WBC totales. Se expresan resultados como células totales recuperadas. Se cuantificaron macrófagos, eosinofilos, neutrófilos y linfocitos en muestras de BALF. Se procesan lóbulos de pulmón para histología usando H&E (hematoxilina y eosina), manchado de tricromio o TUNEL. Se calificaron secciones de tricromio para severidad de fibrosis como se describió previamente (Ashcroft y otros, *J. Clin. Pathol.* 41:467-470 (1988)). Ciertos compuestos de la tabla 1, 2 y 3 mostrarán inhibición estadísticamente significativa de fibrosis de pulmón a niveles de dosis de 10-300 mg/kg QD o BID.

Modelo de Lupus: Ratones NZB/NZW F1 hembra se obtienen de Jackson Laboratories entre 4-12 semanas de edad al arribo y se dejan aclimatar por una semana antes de usarse y desarrollar enfermedad de tipo SLE espontánea. Los animales son administrados el Compuesto de Diaminopirimidina por gavaje oral al inicio del estudio y después diario o dos veces al día hasta el final del estudio hasta 6 meses después. Se recolecta sangre a lo largo del estudio y se aísla suero para medir la ocurrencia de dsADN vía un método de ELISA estándar y se mide proteinurea en la orina. Ciertos compuestos de la tabla 1, 2 y 3 mostrarán inhibición estadísticamente significativa de proteinurea o dsADN a niveles de dosis de 10-300 mg/kg QD o BID.

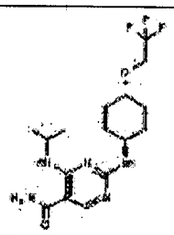
Modelo UUO de fibrosis de riñón: Ratas CD-IGS macho se obtienen de Charles River Laboratories a un peso corporal de aproximadamente 150 – 160 g y se dejan aclimatar por una semana antes de la iniciación del estudio. Se

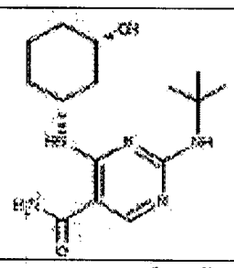
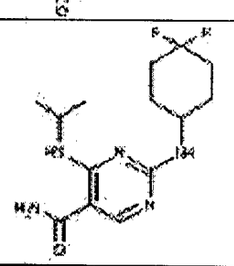
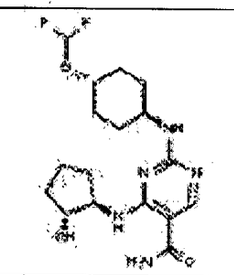
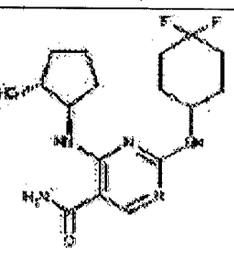
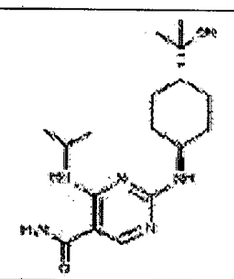
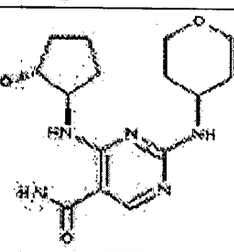
anestesian ratas usando quetamina/xilazina y el área quirúrgica se esteriliza con 70% etanol y betadina. El útero es expuesto después de hacer una incisión en la línea media y se liga dos veces usando sutura de seda 5.0 colocada 1 cm aparte y cortada entre las ligaciones. La incisión se cierra usando sutura de seda 3.0 y el animal se deja recuperar. Los animales son administrados el Compuesto de Diaminopirimidina por gavaje oral 1 hora antes de la ligación de útero y después diario o dos veces al día al final del estudio 7 días después. Al terminar el estudio, se recolecta sangre vía punción cardiaca y el riñón aislado. El riñón es procesado para histología y la morfología y se cuantifica cantidad de fibrosis siguiendo manchado H&E (hematoxilina y eosina), picro sirius rojo o actina muscular alfa-liso. Ciertos compuestos de la tabla 1, 2 y 3 mostrarán inhibición estadísticamente significativa de fibrosis o manchado de actina muscular alfa-lisa a niveles de dosis de 10-300 mg/kg QD o BID.

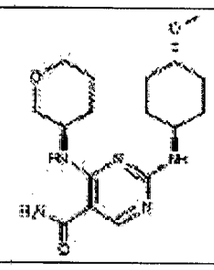
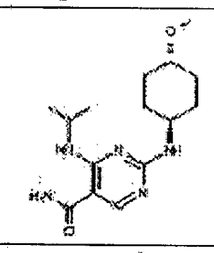
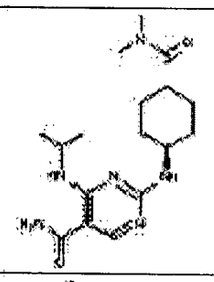
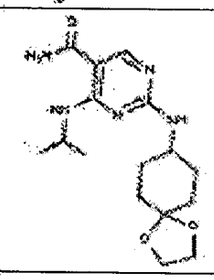
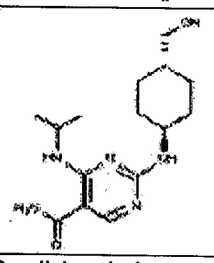
TABLAS DE ACTIVIDAD

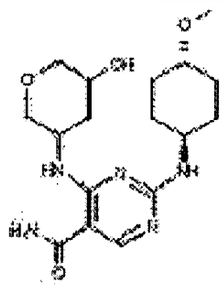
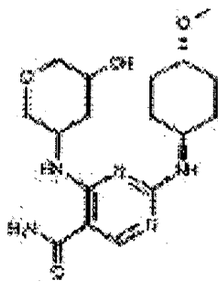
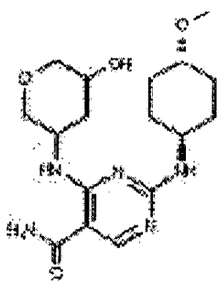
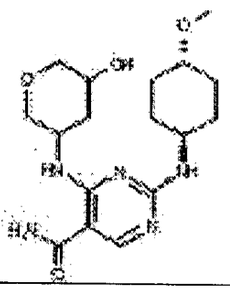
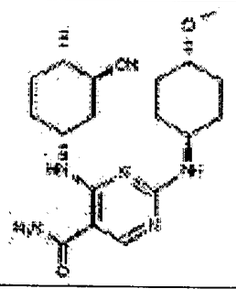
Cada uno de los compuestos en las tablas 1, 2 y 3 fue probado en uno o más de los ensayos bioquímicos de JNK1 y se descubrió tener actividad ahí, con todos los compuestos teniendo un IC_{50} debajo de 10 μM en el ensayo, con algunos compuestos teniendo un IC_{50} debajo de 200 nM (nivel de actividad D), algunos un IC_{50} entre 200 nM y 800 nM (nivel de actividad C), algunos un IC_{50} entre 800 nM y 1 μM (nivel de actividad B), y otros teniendo un IC_{50} entre 1 μM y 10 μM (nivel de actividad A).

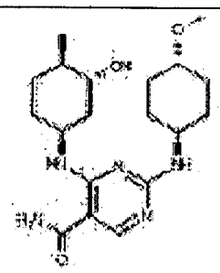
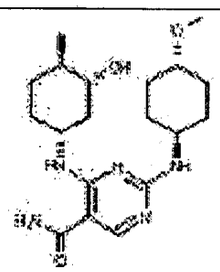
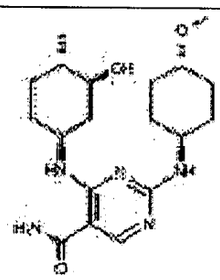
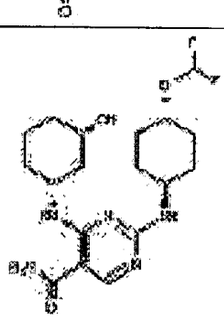
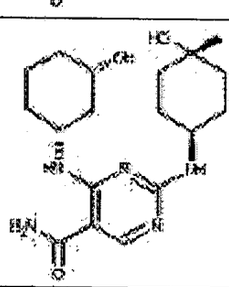
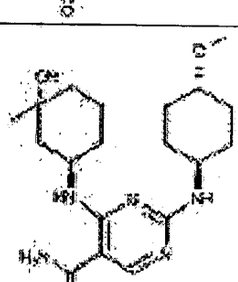
TABLA 1

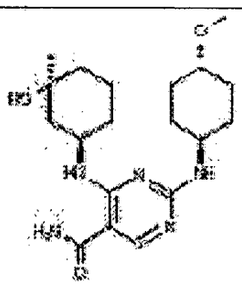
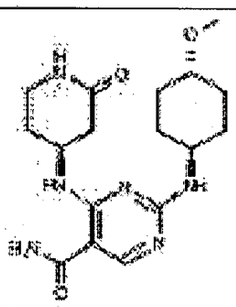
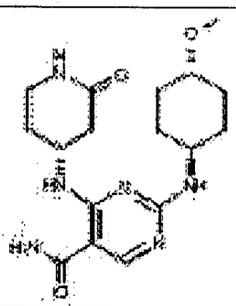
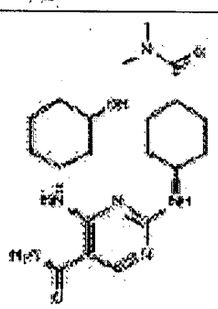
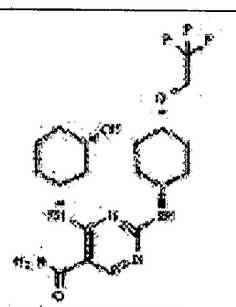
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
1		4-(isopropilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	376.3	D

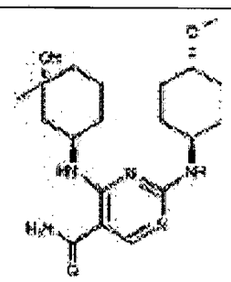
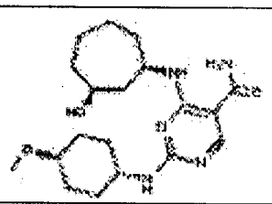
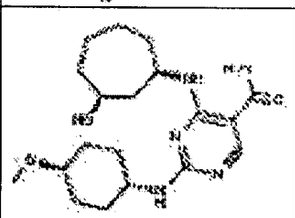
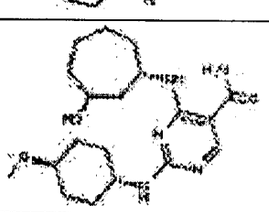
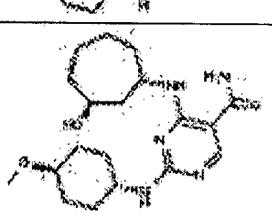
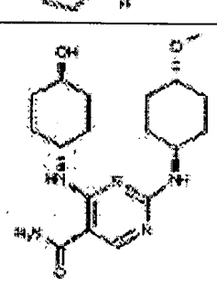
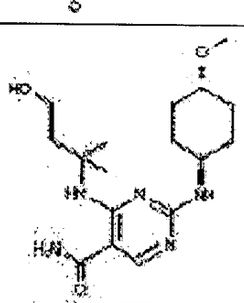
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
2		2-(ter-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	308.4	D
3		2-(4,4-difluorociclo-hexilamino)-4-(iso-propilamino)pirimidina-5-carboxamida	314.2	D
4		2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclo-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	386.4	D
5		2-(4,4-difluorociclohexil-amino)-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	356.3	D
6		2-((1r,4r)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)ciclohexil-amino)-4-(isopropilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
7		4-((1R,2R)-2-hidroxiciclo-pentilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	322.1	D

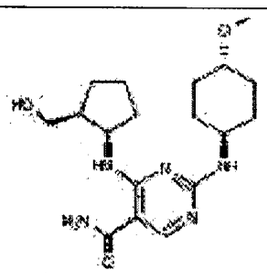
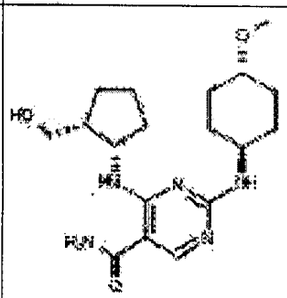
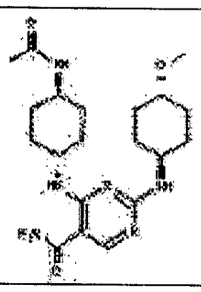
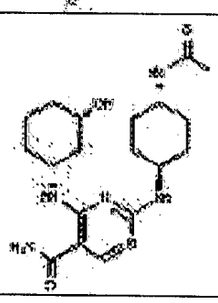
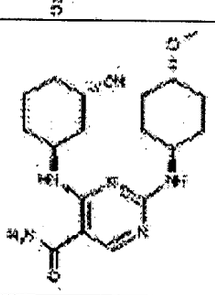
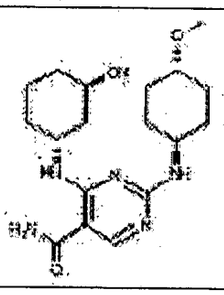
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
8		2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-((R)-tetra-hidro-2H-piran-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	349.4	D
9		4-(isopropilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxi-ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	308.3	D
10		2-((1r,4r)-4-(dimetil-carbamoil)ciclohexilamino)-4-(isopropilamino)-pirimidina-5-carboxamida	349.3	D
11		2-(1,4-dioxaspiro[4.5]-decan-8-ilamino)-4-(iso-propilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	C
12		2-((1r,4r)-4-(hidroximetil)-ciclohexilamino-4-(isopropilamino)-pirimidina-5-carboxamida	308.3	D
13	Posibles isómeros:	Pico 4	366.3	D
14		Pico 3	336.3	D
15		Pico 2	366.3	D
16		Pico 1	366.3	D
		Uno de: 4-(5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida; 4-(5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida; 4-(5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-		

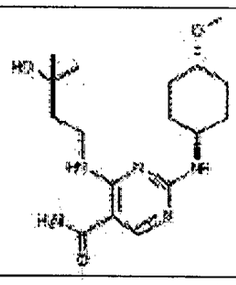
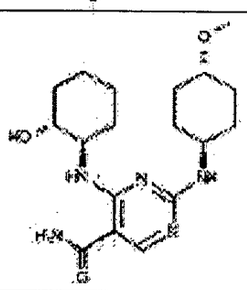
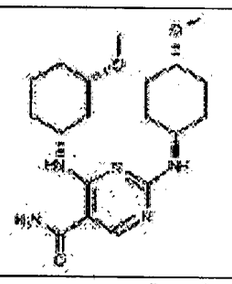
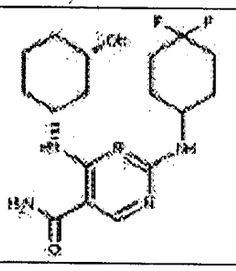
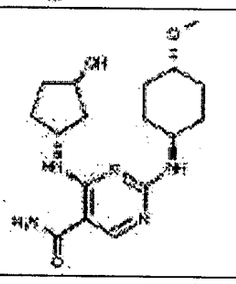
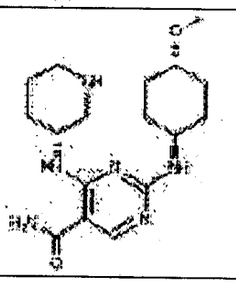
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
	   	ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida; o 4-(5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida		
17		4-((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	378	D

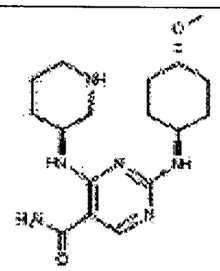
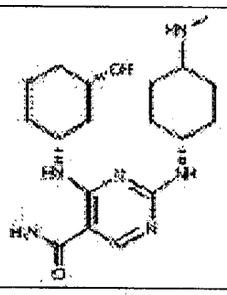
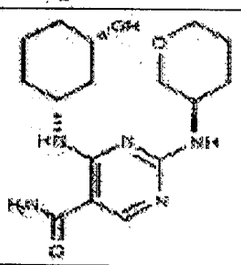
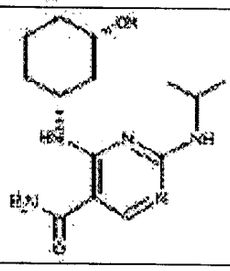
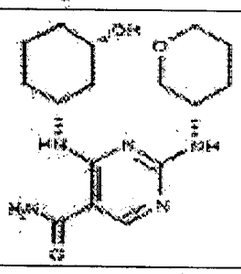
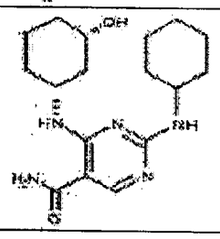
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
18		4-((1S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	378	C
19		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	378	D
20		4-((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	378	D
21		2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	400.5	D
22		2-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	364.5	D
23		4-((1R,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	378.5	D

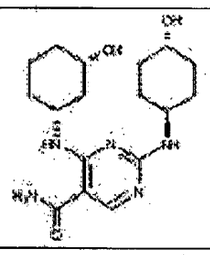
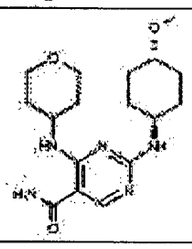
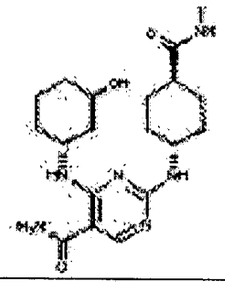
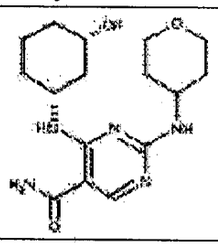
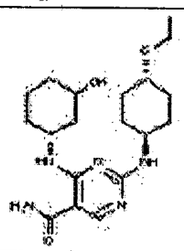
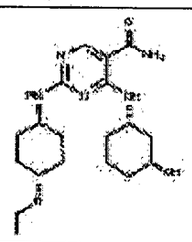
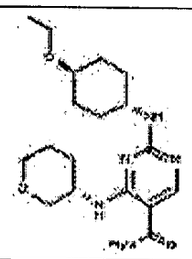
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
24		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	378.5	D
25		2-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexilamino)-4-((S)-2-oxopiperidin-4-il-amino)pirimidina-5-carboxamida	363.2	D
26		2-((1r,4R)-4-metoxi-ciclohexilamino)-4-((R)-2-oxopiperidin-4-il-amino)pirimidina-5-carboxamida	363.2	C
27		2-((1r,4R)-4-(dimetil-carbamoil)ciclohexil-amino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	405	D
28		4-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	432	D

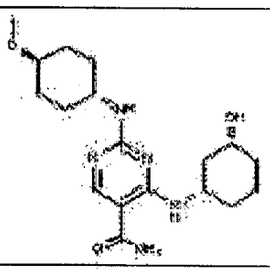
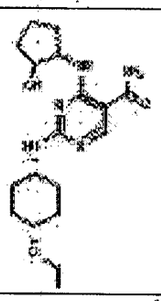
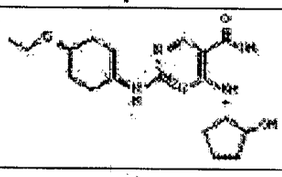
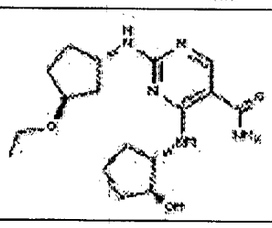
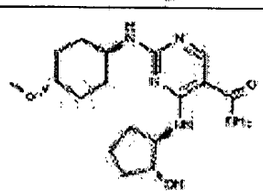
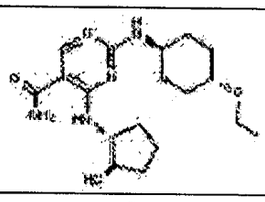
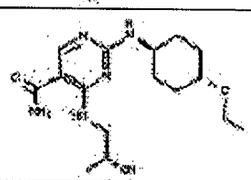
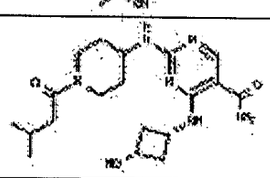
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
29		4-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexilamino)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	432	D
30		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.3	D
31		4-((1R,3R)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.3	D
32		4-((1S,3R)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.3	D
33		4-((1S,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.3	D
34		4-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.2	D
35		4-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	352.2	D

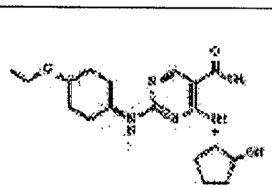
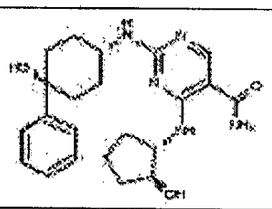
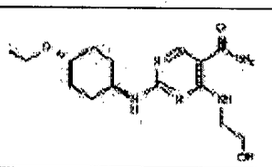
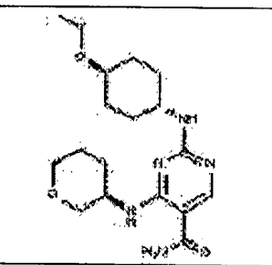
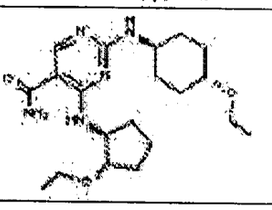
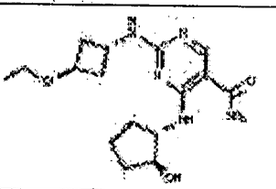
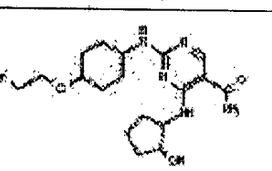
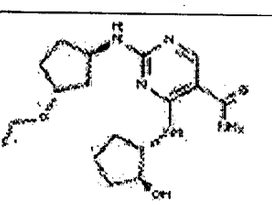
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
36		4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	364.5	D
37		4-((1S,2R)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	364.5	C
38		4-((1r,4r)-4-acetamidociclo-hexilamino)2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	405.2	D
39		2-((1r,4R)-4-acetamido-ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	391.2	D
40		4-((1S,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	363.9	D
41		4-((1R,3R)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-3-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	363.9	D

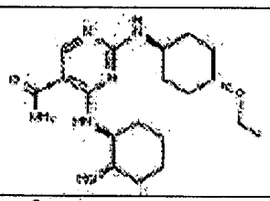
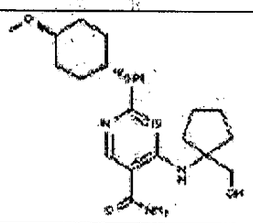
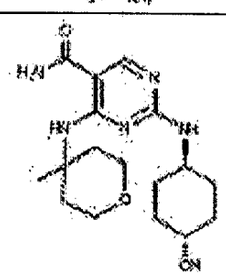
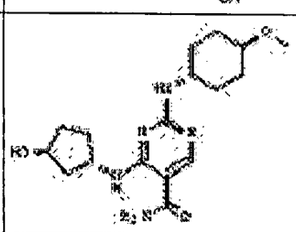
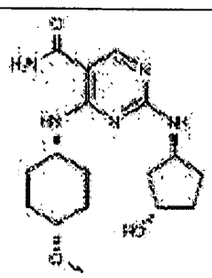
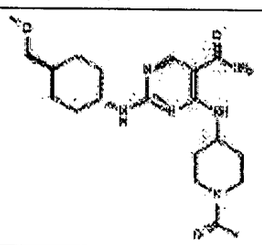
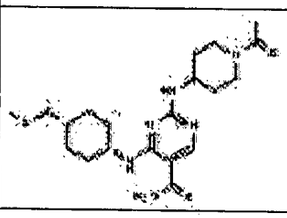
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
42		4-(3-hidroxi-3-metilbutil-amino)-2-((1r,4r)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	352.4	D
43		4-((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.2	D
44		4-((1R,3S)-3-metoxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.4	D
45		2-(4,4-difluorociclohexil-amino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	370.2	D
46		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-pentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.1	D
47		2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-((R)-piperidin-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	349.2	D

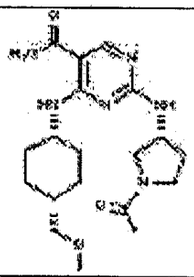
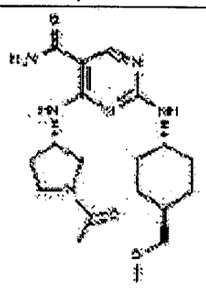
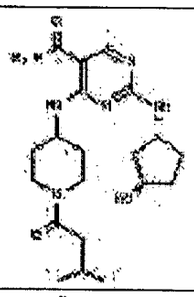
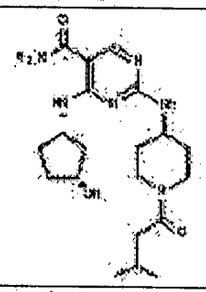
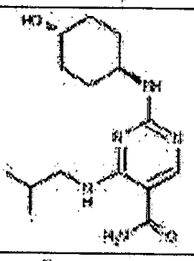
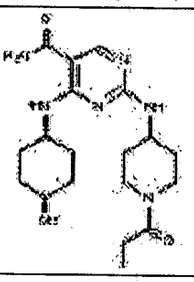
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
48		2-((1r,4S)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-((S)-piperidin-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	349.4	B
49		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-(metilamino)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	363.5	D
50		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
51		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-(isopropil-amino)pirimidina-5-carboxamida	294.2	D
52		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((S)-tetra-hidro-2H-piran-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
53		2-(ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D

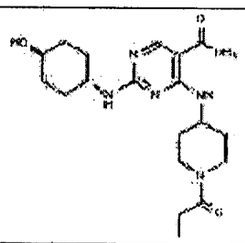
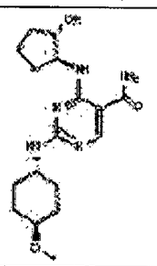
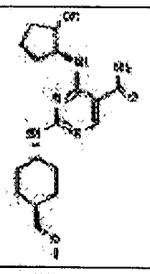
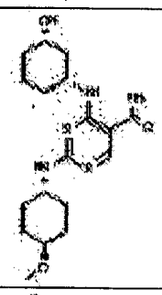
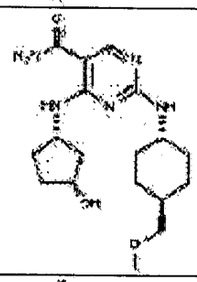
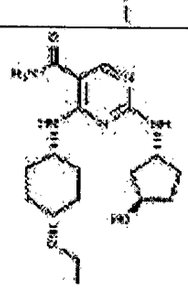
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
54		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.3	D
55		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.1	C
56		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-(metilcarbamoil)ciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	391.2	D
57		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
58		2-((1r,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	377.9	D
59		2-((1r,4S)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	377.9	D
60		2-((1r,4S)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((S)-tetra-hidro-2H-piran-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D

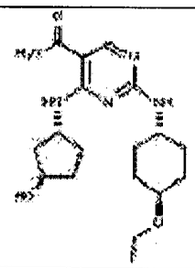
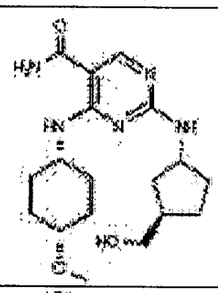
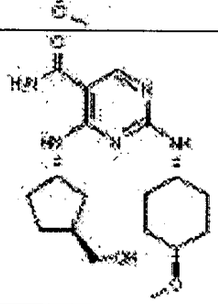
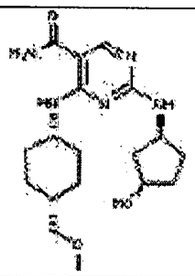
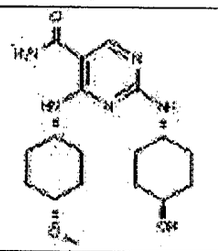
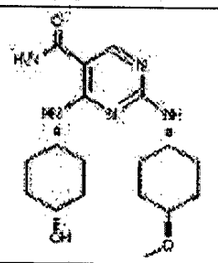
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
61		4-((1S,3R)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
62		2-((1s,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	B
63		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	C
64		2-((1S,3S)-3-etoxiciclo-pentilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.3	C
65		4-((1R,2R)-2-hidroxiciclo-pentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.3	D
66		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
67		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((R)-2-hidroxi-propilamino)pirimidina-5-carboxamida	338.3	D
68		4-((1s,3s)-3-hidroxiciclo-butilamino)-2-(1-(3-metil-butanoil)piperidin-4-il-amino)pirimidina-5-carboxamida	391.3	D

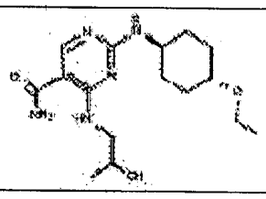
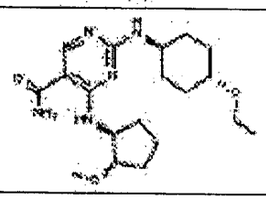
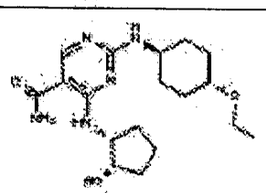
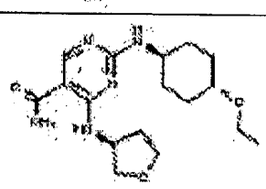
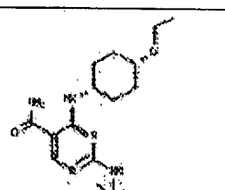
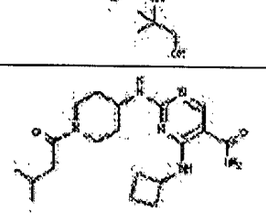
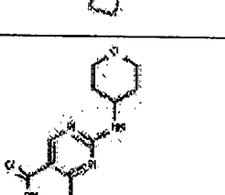
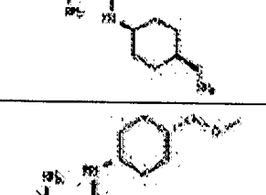
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
69		4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	378.3	D
70		2-((1s,4R)-4-hidroxi-4-fenil-ciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclo-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	412.3	C
71		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-(2-hidroxietil-amino)pirimidina-5-carboxamida	324.2	D
72		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
73		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((1S,2S)-2-etoxi-ciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	392.4	D
74		2-((1r,3S)-3-etoxiciclobutil-amino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.3	C
75		2-((1r,4S)-4-(2-fluoroetoxi)-ciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclo-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	382.3	D
76		2-((1R,3R)-3-etoxiciclo-pentilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.3	C

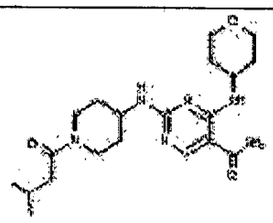
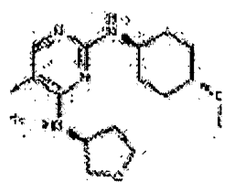
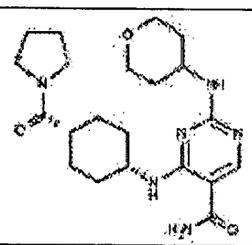
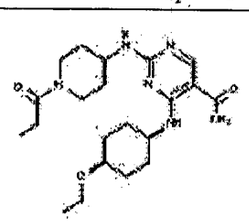
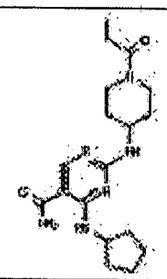
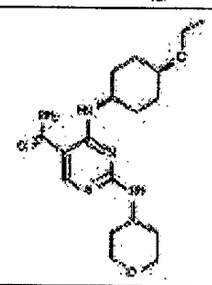
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
77		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.3	D
78		4-(1-(hidroximetil)ciclo-pentilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
79		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(4-metiltetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.3	D
80		4-((1S,3R)-3-hidroxiciclo-pentilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.3	D
81		2-((1S,3S)-3-hidroxiciclo-pentilamino)-4-((1s,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-carboxamida	350.3	D
82		4-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	405.3	C
83		2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-4-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	405.4	C

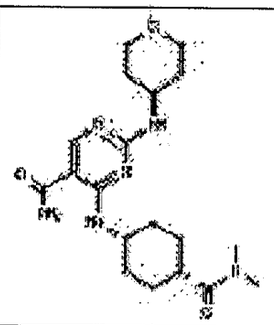
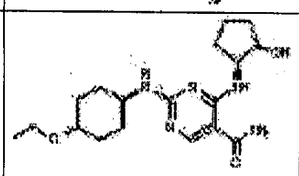
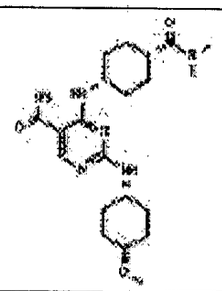
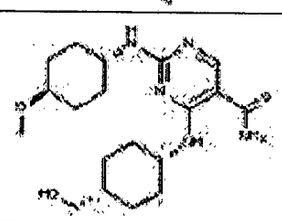
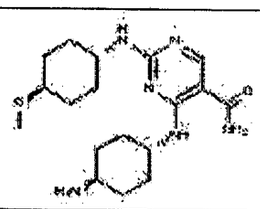
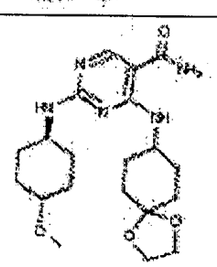
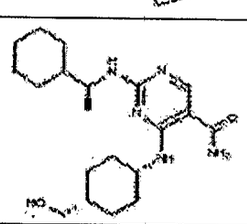
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
84		2-((R)-1-acetilpirrolidin-3-ilamino)-4-((1s,4S)-4-(metoximetil)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	391.4	C
85		4-((S)-1-acetilpirrolidin-3-ilamino)-2-((1r,4S)-4-(metoximetil)ciclohexil-amino)pirimidina-3-carboxamida	391.3	C
86		2-((1R,3R)-3-hidroxiciclo-pentilamino)-4-(1-(3-metil-butanoil)piperidin-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	405.3	C
87		4-((1S,3R)-3-hidroxiciclo-pentilamino)-2-(1-(3-metil-butanoil)piperidin-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	405.3	D
88		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(isobutil-amino)pirimidina-5-carboxamida	308.3	D
89		4-((1s,4s)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-2-(1-propionil-piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	391.3	D

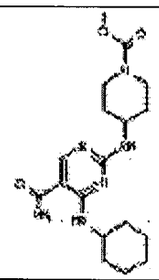
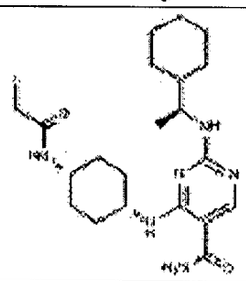
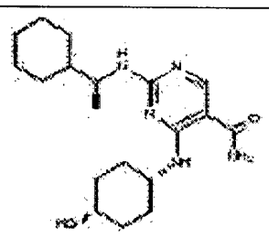
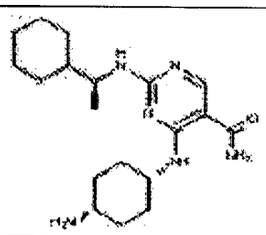
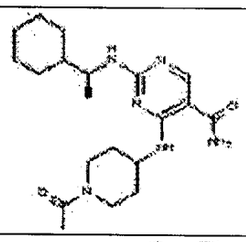
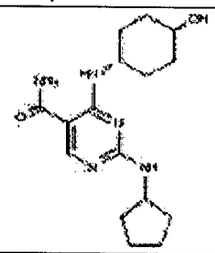
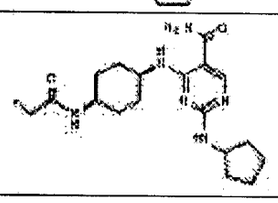
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
90		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(1-propionil-piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	391.3	D
91		4-((1S,2S)-2-hidroxiciclo-pentilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.3	D
92		4-((1S,2S)-2-hidroxiciclo-pentilamino)-2-((1r,4S)-4-(metoximetil)-ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	364.4	D
93		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
94		4-((1S,3R)-3-hidroxiciclo-pentilamino)-2-((1r,4S)-4-(metoximetil)-ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
95		4-((1s,4S)-4-etoxiciclo-hexilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D

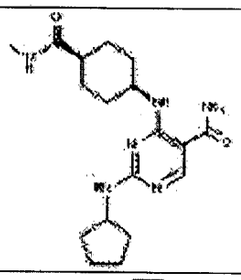
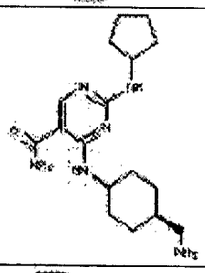
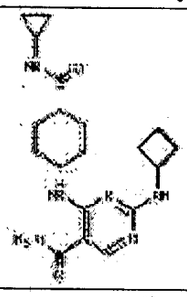
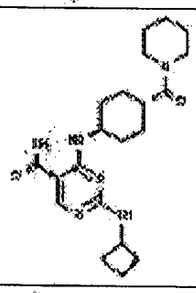
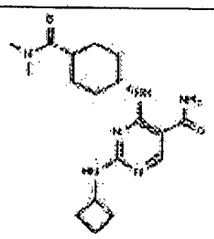
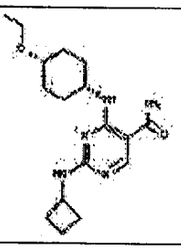
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
96		2-((1r,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
97		2-((1R,3R)-3-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-4-((1s,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
98		4-((1S,3S)-3-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
99		2-((1S,3S)-3-hidroxiciclo-pentilamino)-4-((1s,4R)-4-(metoximetil)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
100		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-((1s,4s)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
101		4-((1s,4s)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D

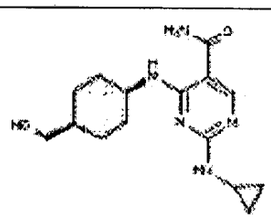
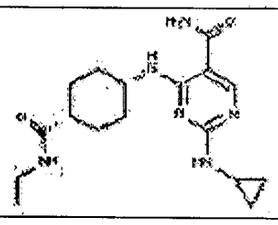
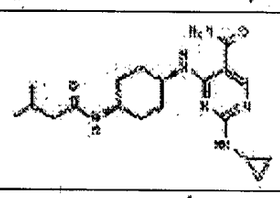
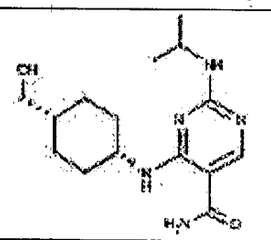
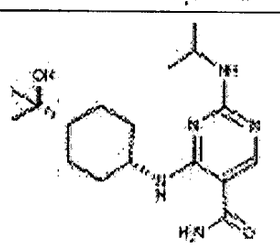
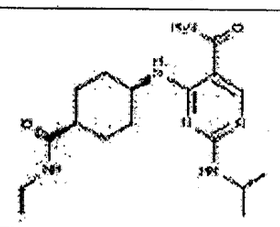
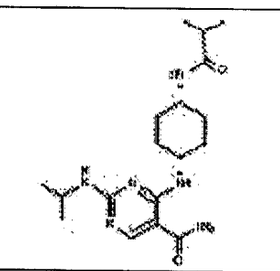
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
102		2-((1r,4S)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((S)-2-hidroxipropilamino)-pirimidina-5-carboxamida	338.3	D
103		2-((1r,4S)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1S,2S)-2-metoxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.3	D
104		2-((1r,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
105		2-((1r,4S)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((S)-tetra-hidrofuran-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.3	D
106		4-((1s,4s)-4-etoxiciclo-hexilamino)-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	352.3	C
107		4-(ciclobutilamino)-2-(1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	375.2	D
108		4-((1s,4s)-4-(aminometil)-ciclohexilamino)-2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	349.3	D
109		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-((1s,4s)-4-(metoximetil)-ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	378.1	D

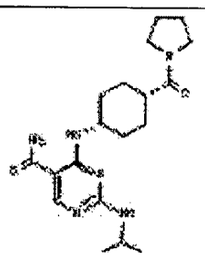
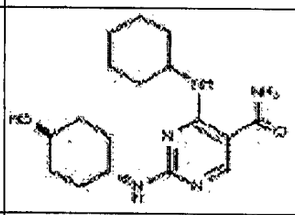
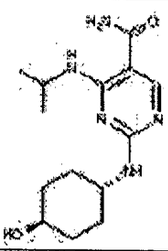
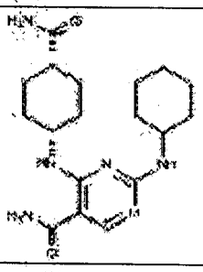
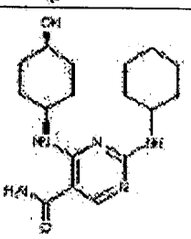
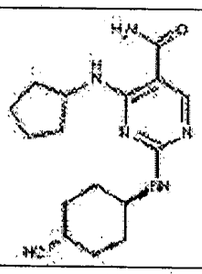
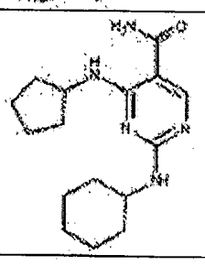
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
110		2-(1-(3-metilbutanoil)-piperidin-4-ilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	405.2	C
111		4-((1s,4s)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)ciclohexil-amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	378.3	D
112		4-((1s,4s)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	417.3	B
113		4-((1s,4s)-4-etoxiciclo-hexilamino)-2-(1-propionil-piperidin-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	419.4	D
114		4-(ciclopentilamino)-2-(1-propionilpiperidin-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	361.2	D
115		4-((1s,4s)-4-etoxiciclo-hexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D

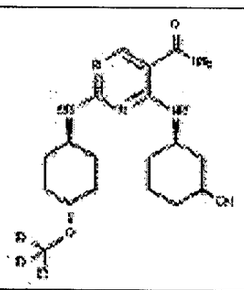
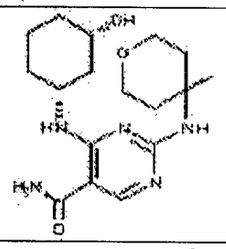
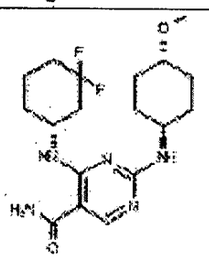
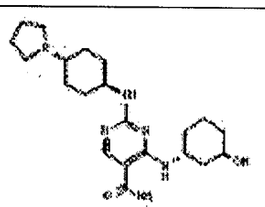
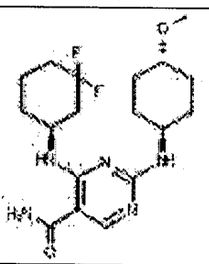
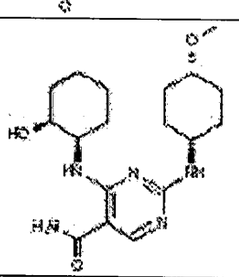
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
116		4-((1s,4s)-4-(dimetil-carbamoil)ciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	391.3	C
117		2-((1r,4S)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
118		4-((1s,4s)-4-(dimetil-carbamoil)ciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	419.3	D
119		4-((1s,4s)-4-(hidroximetil)-ciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.3	D
120		4-((1s,4s)-4-aminociclo-hexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	363.3	D
121		4-(1,4-dioxaspiro[4.5]-decan-8-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	406.3	D
122		2-((S)-ciclohexiletilamino)-4-((1s,4R)-4-(hidroximetil)-ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	376.3	D

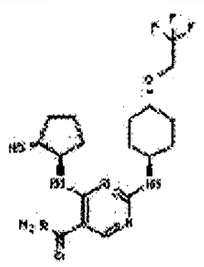
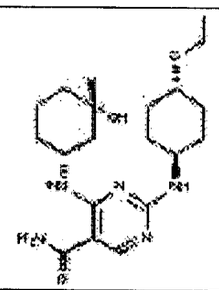
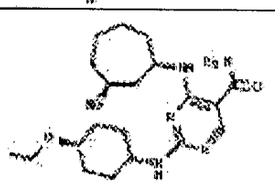
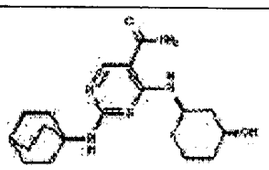
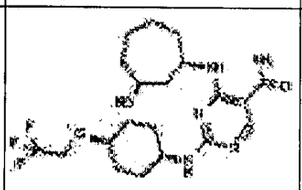
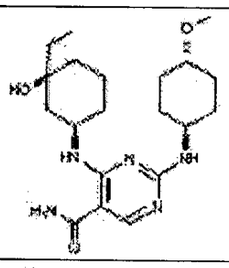
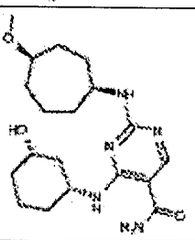
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
123		4-(5-carbamoil-4-(ciclo-hexilamino)pirimidin-2-ilamino)piperidina-1-carboxilato de metilo	377.1	D
124		2-((S)-1-ciclohexiletil-amino)-4-((1s,4R)-4-propionamidociclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	417.3	D
125		2-((S)-1-ciclohexiletil-amino)-4-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	362.3	D
126		4-((1s,4R)-4-aminociclo-hexilamino)-2-((S)-1-ciclohexiletilamino)-pirimidina-5-carboxamida	361.3	D
127		(S)-4-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(1-ciclohexil-etilamino)pirimidina-5-carboxamida	389.3	D
128		2-(ciclopentilamino)-4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	320.1	D
129		2-(ciclopentilamino)-4-((1s,4s)-4-propionamido-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	375.3	C

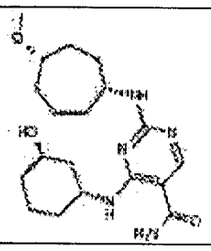
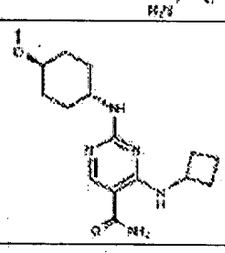
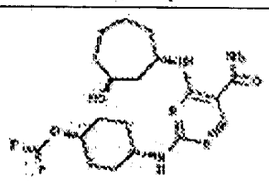
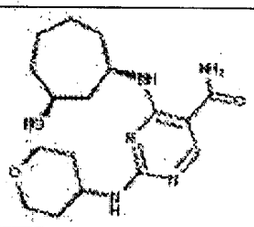
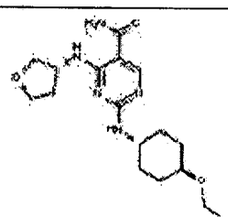
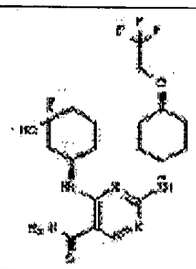
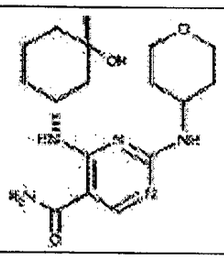
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
130		2-(ciclopentilamino)-4-((1s,4s)-4-(metilcarbamoil)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	361.3	A
131		4-((1s,4s)-4-(aminometil)-ciclohexilamino)-2-(ciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	333.3	D
132		2-(ciclobutilamino)-4-((1s,4s)-4-(ciclopropil-carbamoil)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	373.2	A
133		2-(ciclobutilamino)-4-((1s,4s)-4-(piperidina-1-carbonil)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	401.2	B
134		2-(ciclobutilamino)-4-((1s,4s)-4-(dimetil-carbamoil)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	361.5	A
135		2-(ciclobutilamino)-4-((1s,4s)-4-etoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	334.3	C

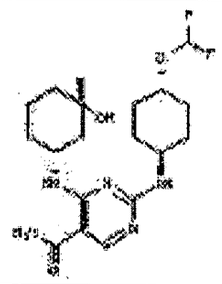
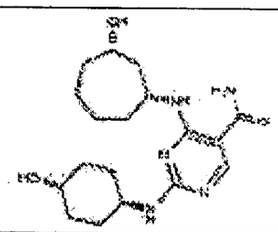
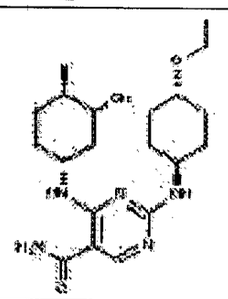
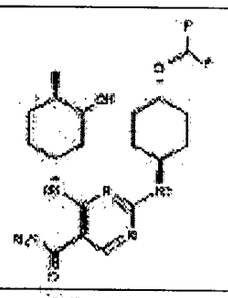
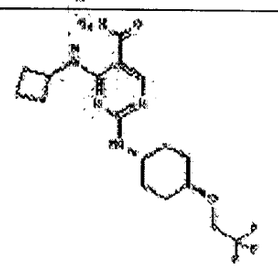
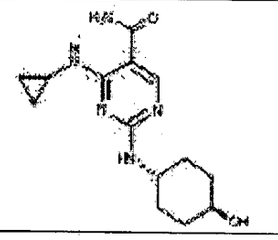
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
136		2-(ciclopropilamino)-4-((1s,4s)-4-(hidroximetil)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	306.1	C
137		2-(ciclopropilamino)-4-((1s,4s)-4-(etilcarbamoil)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	347.2	A
138		2-(ciclopropilamino)-4-((1s,4s)-4-(3-metilbutan-amido)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	375.3	B
139		4-((1s,4s)-4-(hidroximetil)-ciclohexilamino)-2-(iso-propilamino)pirimidina-5-carboxamida	308.3	C
140		4-((1s,4s)-4-(2-hidroxi-propan-2-il)ciclohexil-amino)-2-(isopropilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.3	C
141		4-((1s,4s)-4-(etil-carbamoil)ciclohexilamino)-2-(isopropilamino)-pirimidina-5-carboxamida	349.3	A
142		4-((1s,4s)-4-isobutiramido-ciclohexilamino)-2-(iso-propilamino)pirimidina-5-carboxamida	363.3	C

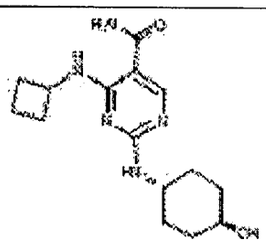
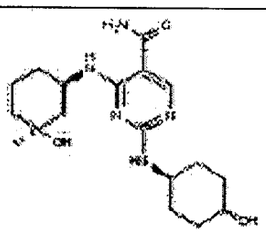
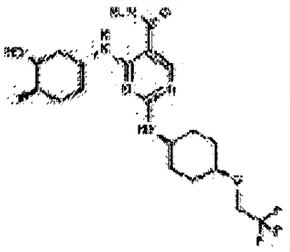
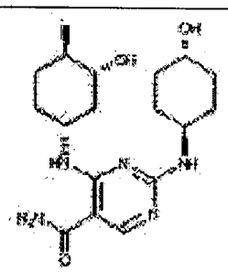
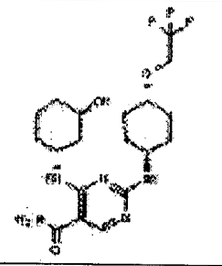
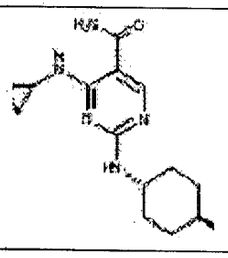
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
143		2-(isopropilamino)-4-((1s,4s)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	375.1	B
144		4-(ciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
145		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(isopropil-amino)pirimidina-5-carboxamida	294.2	D
146		4-((1s,4s)-4-carbamoil-ciclohexilamino)-2-(ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	361.2	D
147		2-(ciclohexilamino)-4-((1s,4s)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
148		4-(ciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
149		2-(ciclohexilamino)-4-(ciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	304.3	D

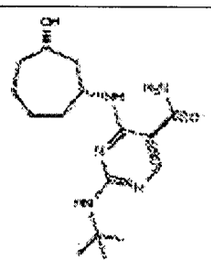
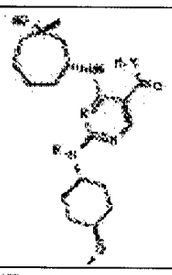
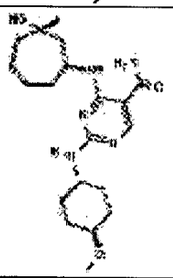
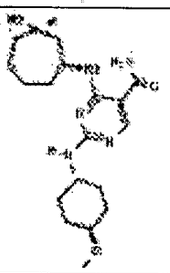
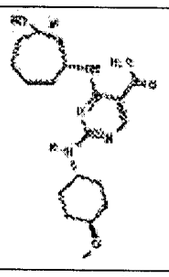
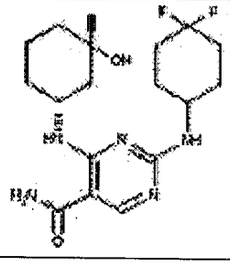
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
150		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-(($^2H_3$)metiloxi)ciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	367.3	D
151		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	350.1	D
152		4-((R)-3,3-difluorociclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	384.2	D
153		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	403.3	D
154		4-((S)-3,3-difluorociclo-hexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	384.2	D
155		4-((1R,2S)-2-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.2	D

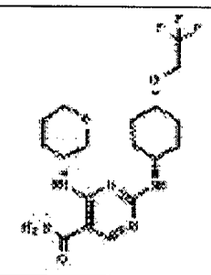
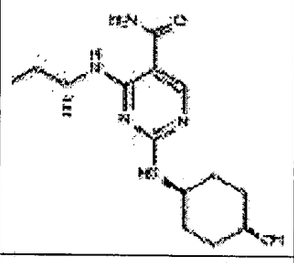
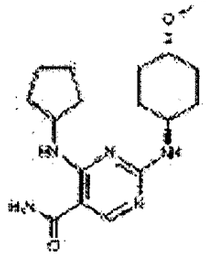
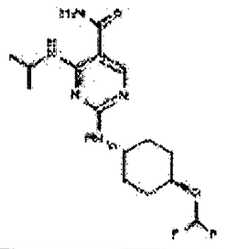
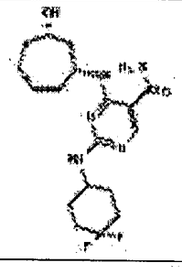
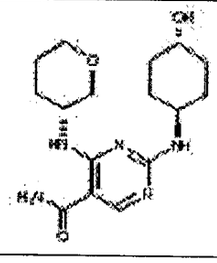
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
156		4-((1R,2R)-2-hidroxiciclo-pentilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	418.2	D
157		2-((1r,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	392.3	D
158		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-pirimidina-5-carboxamida	392.5	D
159		2-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	360.1	D
160		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	446.6	D
161		4-((1R,3S)-3-etil-3-hidroxi-ciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	392.6	D
162		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1S,4R)-4-metoxicicloheptilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.3	D

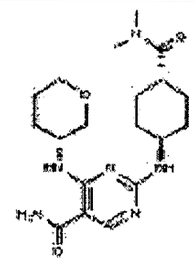
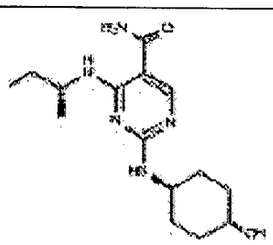
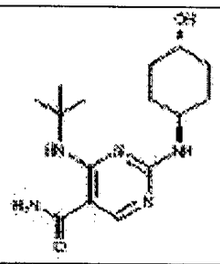
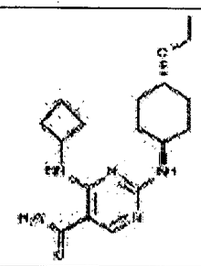
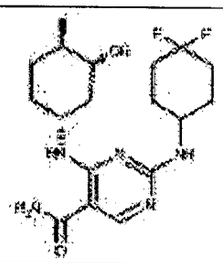
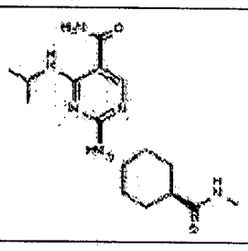
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
163		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1R,4S)-4-metoxicicloheptilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.3	D
164		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	319.9	D
165		2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidina-5-carboxamida	414.2	D
166		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.3	D
167		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((R)-tetrahidro-furan-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	350	D
168		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	446.2	D
169		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	349.8	D

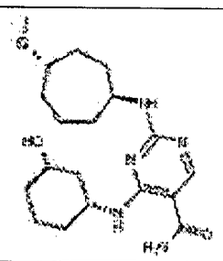
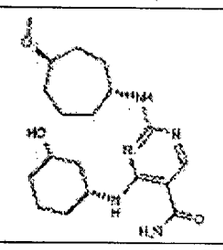
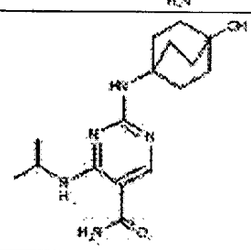
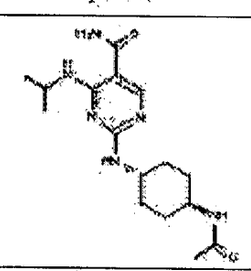
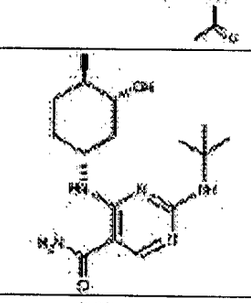
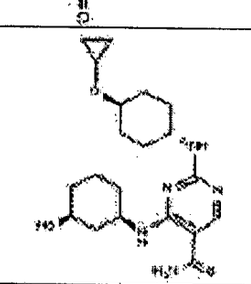
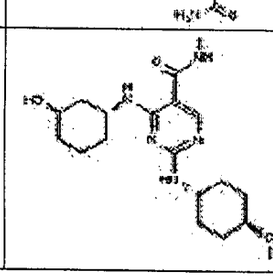
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
170		2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metil-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	413.7	D
171		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364	D
172		2-((1r,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	391.8	D
173		2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	413.7	D
174		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	387.5	D
175		4-(ciclopropilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	292	D

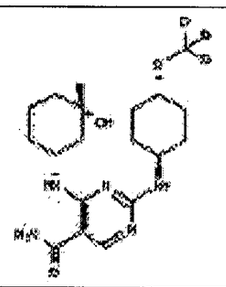
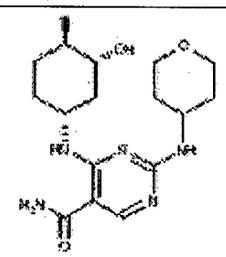
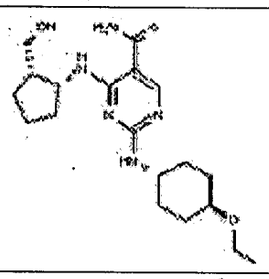
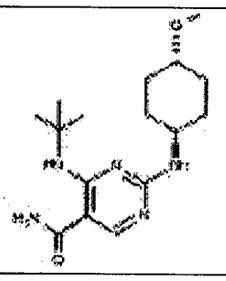
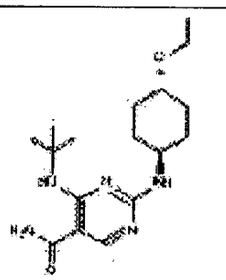
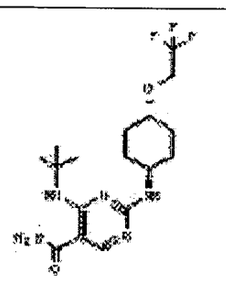
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
176		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	306	D
177		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	364.5	D
178		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	445.9	D
179		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	364.7	D
180		4-((1R,3R)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	432.5	D
181		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	364	D

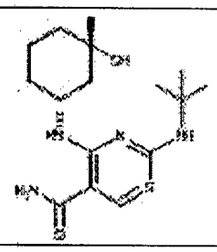
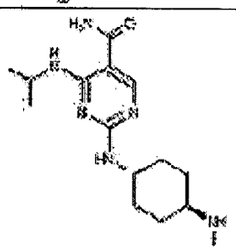
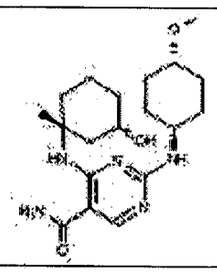
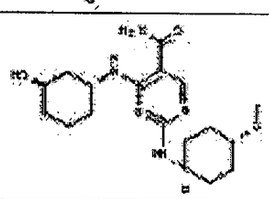
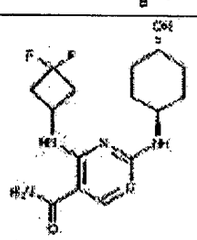
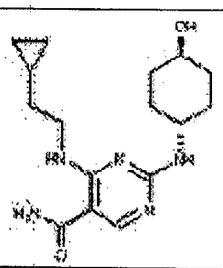
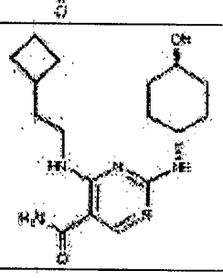
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
182		2-(ter-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidina-5-carboxamida	322	D
183		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	392.2	D
184		4-((1S,3S)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	392.3	C
185		4-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	392.3	D
186		4-((1R,3R)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	392.2	D
187		2-(4,4-difluorociclohexil-amino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	384.6	D

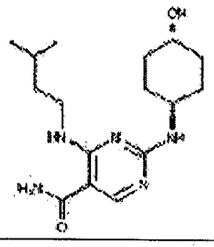
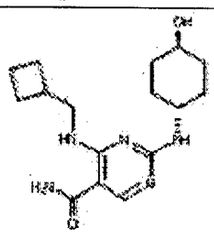
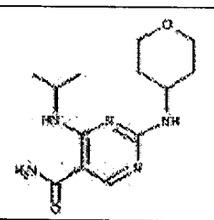
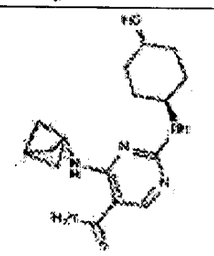
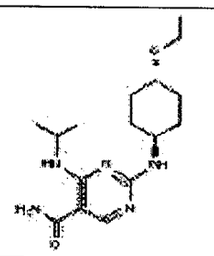
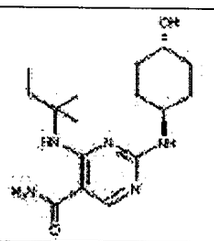
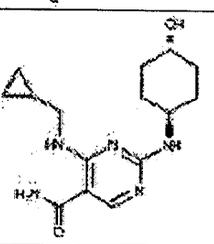
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
188		4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	418.7	D
189		4-(sec-butilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	308.4	D
190		4-(ciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	333.8	D
191		2-((1r,4r)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida	344.2	D
192		2-(4,4-difluorociclohexil-amino)-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-pirimidina-5-carboxamida	384.2	D
193		2-((1r,4R)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.5	D

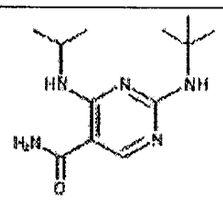
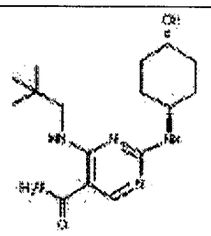
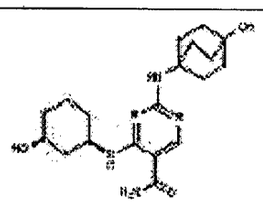
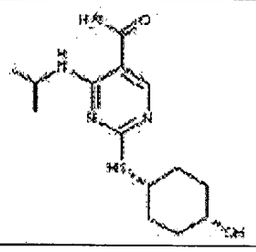
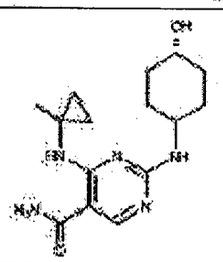
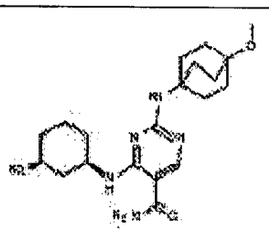
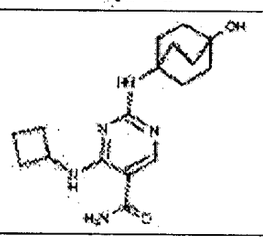
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
194		2-((1r,4R)-4-(dimetil-carbamoil)ciclohexilamino)-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	391.7	D
195		4-(sec-butilamino)-2-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	308.3	D
196		4-(ter-butilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	307.7	D
197		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	333.8	D
198		2-(4,4-difluorociclohexil-amino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	384.5	D
199		4-(isopropilamino)-2-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	335.2	D

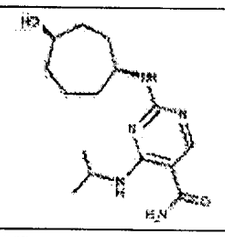
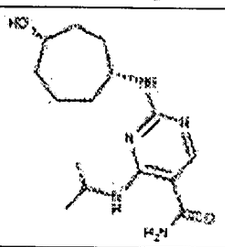
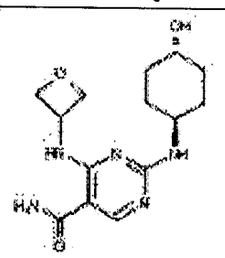
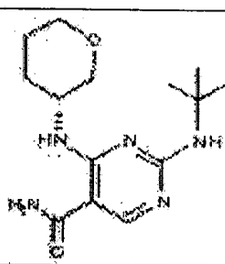
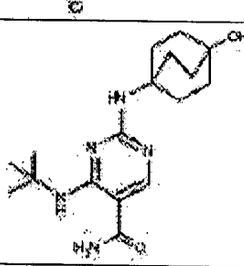
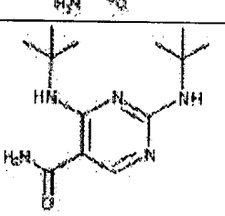
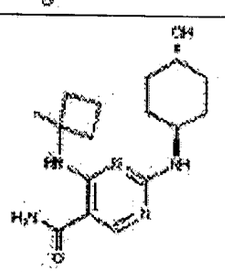
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
200		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1S,4S)-4-metoxicicloheptilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.5	D
201		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxicicloheptilamino)-pirimidina-5-carboxamida	378.5	D
202		2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]-octan-1-ilamino)-4-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
203		2-((1r,4r)-4-acetamidociclo-hexilamino)-4-(isopropil-amino)pirimidina-5-carboxamida	335.2	D
204		2-(ter-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	321.7	D
205		2-((1r,4R)-4-ciclopropoxi-ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	390.1	D
206		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxicicloheXilamino)-N-metilpirimidina-5-carboxamida	378.2	C

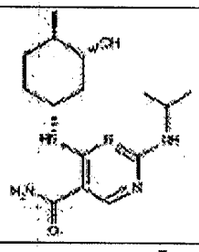
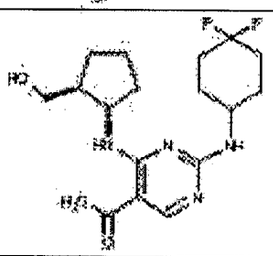
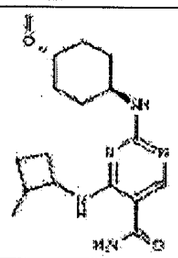
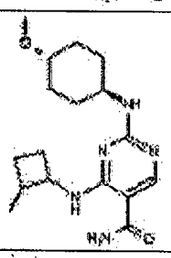
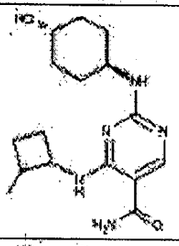
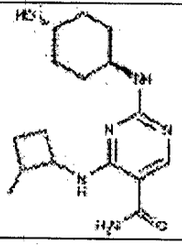
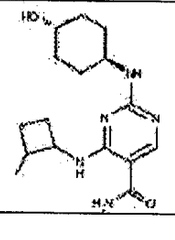
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
207		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(($^2H_3$)metiloxi)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	381.2	D
208		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	350.3	D
209		2-((1r,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclopentil-amino)pirimidina-5-carboxamida	378.2	D
210		4-(ter-butilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.2	D
211		4-(ter-butilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	336.4	D
212		4-(ter-butilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	390.3	D

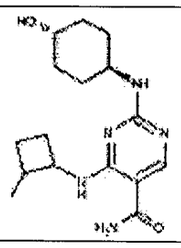
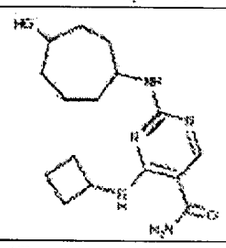
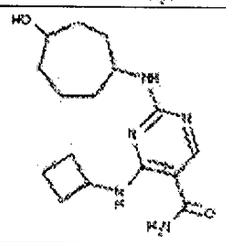
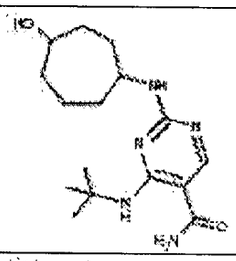
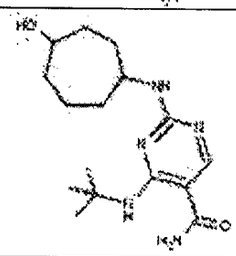
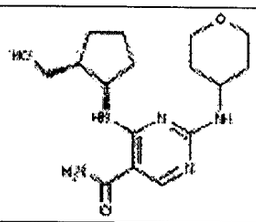
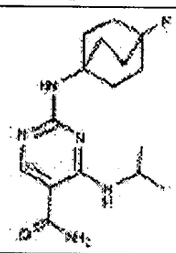
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
213		2-(ter-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metil-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.3	D
214		4-(isopropilamino)-2-((1r,4r)-4-(metilamino)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	307.2	D
215		4-((1R,3S)-3-hidroxi-1-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	378.2	D
216		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxi-1-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	378.2	D
217		4-(3,3-difluorociclo-butilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	342	D
218		4-(2-ciclopropiletilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.1	D
219		4-(2-ciclobutiletilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	334.1	D

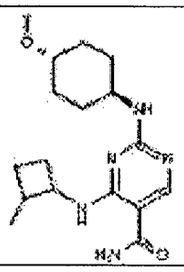
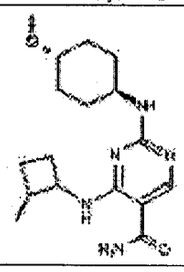
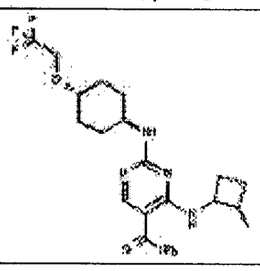
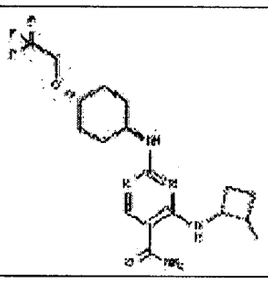
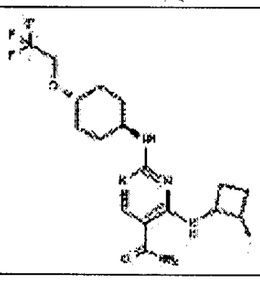
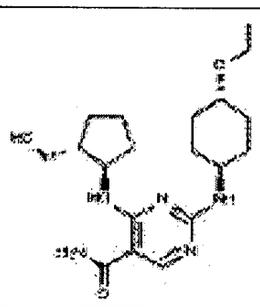
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
220		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(isopentil-amino)pirimidina-5-carboxamida	322.5	D
221		4-(ciclobutilmetilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.1	D
222		4-(isopropilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	280	C
223		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	318.6	D
224		2-((1r,4r)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-(isopropil-amino)pirimidina-5-carboxamida	322	D
225		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(ter-pentil-amino)pirimidina-5-carboxamida	322	D
226		4-(ciclopropilmetilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	306	D

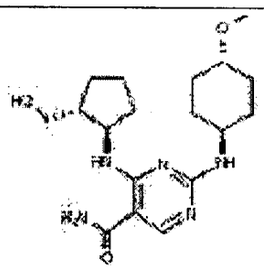
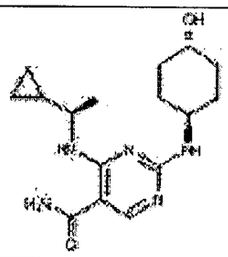
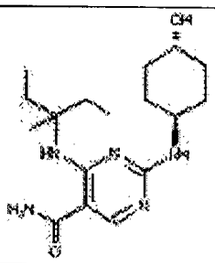
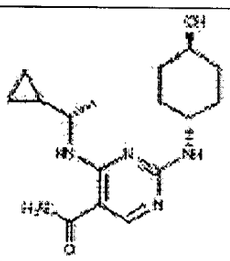
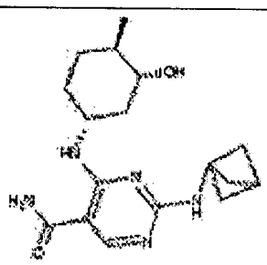
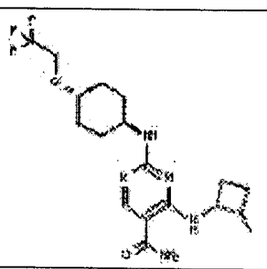
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
227		2-(ter-butilamino)-4-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida	252.4	C
228		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(neopentil-amino)pirimidina-5-carboxamida	322.7	D
229		2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]-octan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	376.2	D
230		2-((1s,4s)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(isopropil-amino)pirimidina-5-carboxamida	294.1	C
230		2-((1s,4s)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(1-metilciclo-propilamino)pirimidina-5-carboxamida	306.4	D
231		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-(4-metoxi-biciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	390.2	D
232		4-(ciclobutilamino)-2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	332.2	D

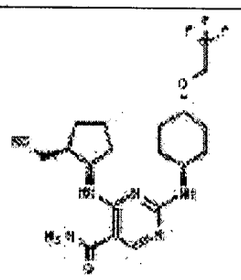
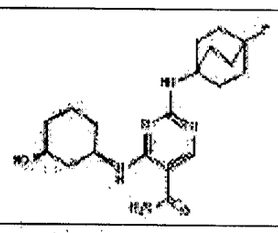
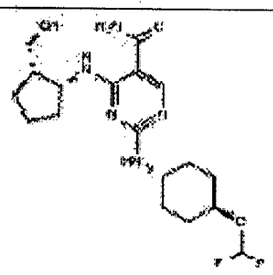
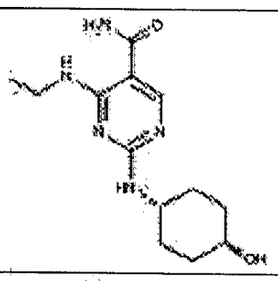
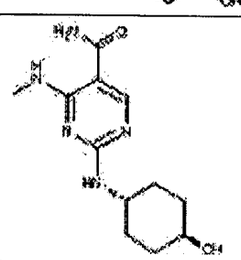
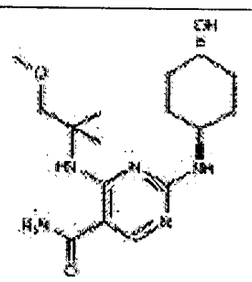
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
233		2-((1S,4R)-4-hidroxiciclo-heptilamino)-4-(isopropil-amino)pirimidina-5-carboxamida	308	D
234		2-((1R,4S)-4-hidroxiciclo-heptilamino)-4-(isopropil-amino)pirimidina-5-carboxamida	308	D
235		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	308.5	D
236		(R)-2-(ter-butilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	294	C
237		4-(ter-butilamino)-2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
238		2,4-bi(ter-butilamino)-pirimidina-5-carboxamida	266.4	C
239		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(1-metilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D

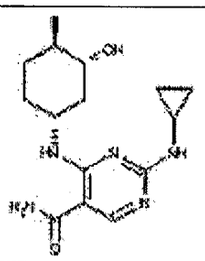
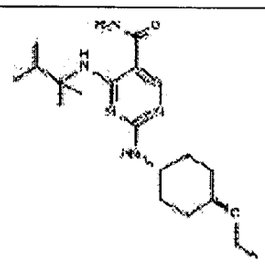
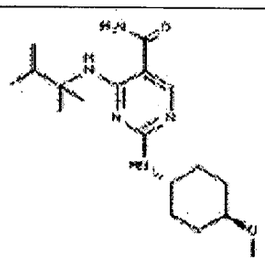
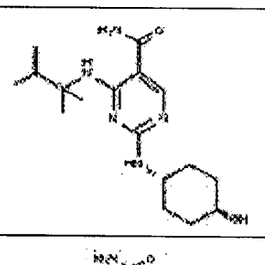
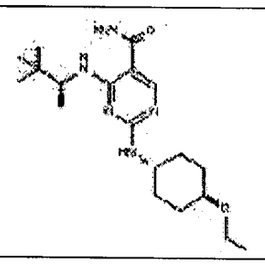
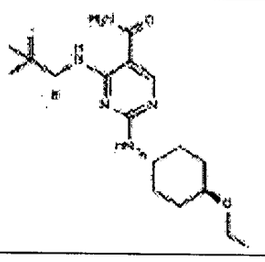
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
240		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida	308	D
241		2-(4,4-difluorociclohexil-amino)-4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclopentil-amino)pirimidina-5-carboxamida	370.6	D
242		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-(2-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
243		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-(2-metilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
244		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(2-metilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
245		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(2-metilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
246		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(2-metilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D

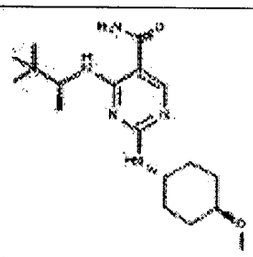
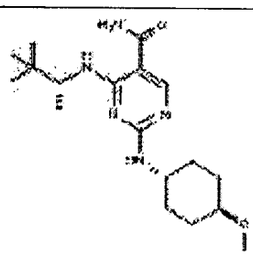
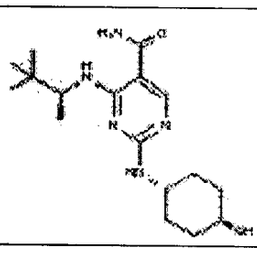
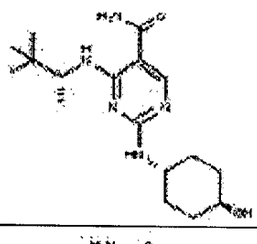
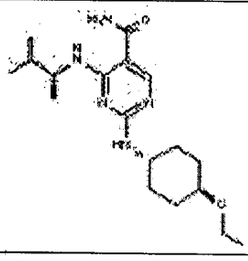
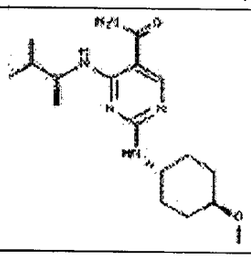
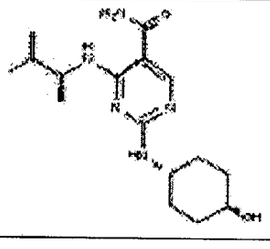
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
247		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(2-metilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
248		4-(ciclobutilamino)-2-(4-hidroxicicloheptilamino)-pirimidina-5-carboxamida	320	D
249		4-(ciclobutilamino)-2-(4-hidroxicicloheptilamino)-pirimidina-5-carboxamida	320	D
250		4-(ter-butilamino)-2-(4-hidroxicicloheptilamino)-pirimidina-5-carboxamida	322	D
251		4-(ter-butilamino)-2-(4-hidroxicicloheptilamino)-pirimidina-5-carboxamida	322.5	D
252		4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336	D
253		2-(4-fluorobiciclo[2.2.2]-octan-1-ilamino)-4-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.1	D

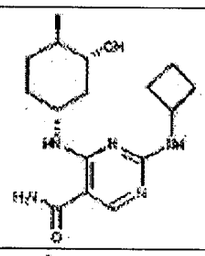
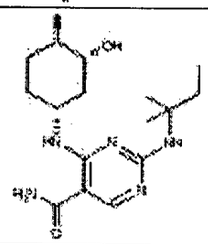
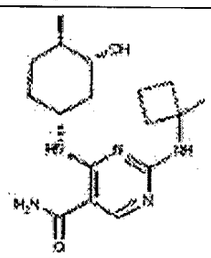
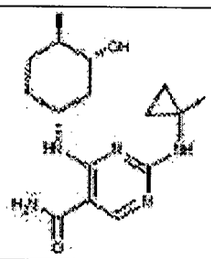
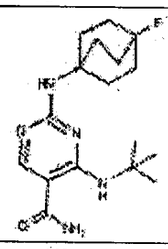
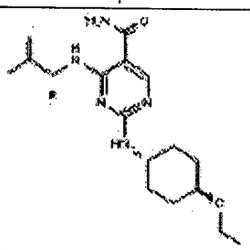
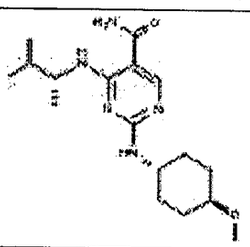
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
254		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-(2-metilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
255		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-(2-metilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
256		4-(2-metilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	402.2	D
257		4-(2-metilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	402.2	D
258		4-(2-metilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	402.2	D
259		2-((1r,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopentil-amino)pirimidina-5-carboxamida	378.2	D

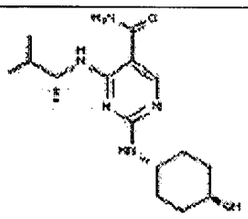
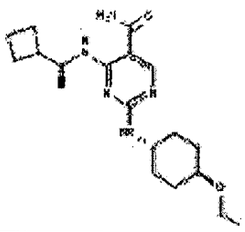
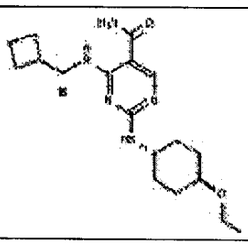
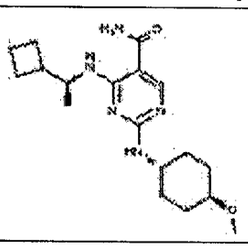
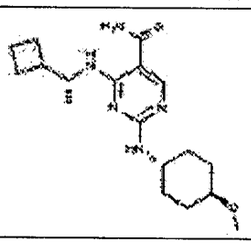
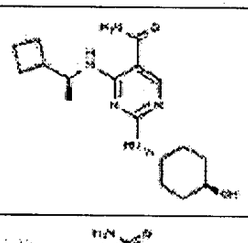
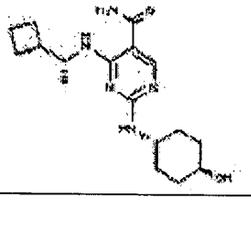
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
260		4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	364.2	D
261		4-((R)-1-ciclopropiletil-amino)-2-((1r,4R)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
262		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(3-metil-pentan-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
263		4-((S)-1-ciclopropiletil-amino)-2-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
264		2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	332.2	D
265		4-(2-metilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	402.2	D

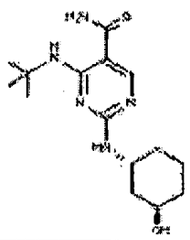
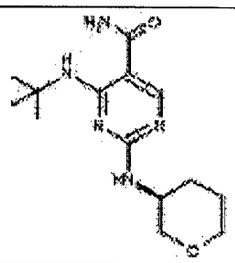
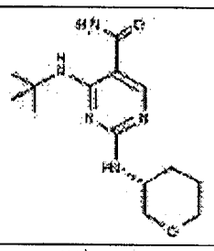
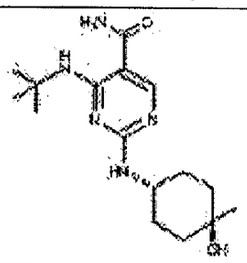
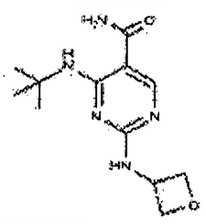
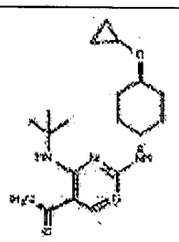
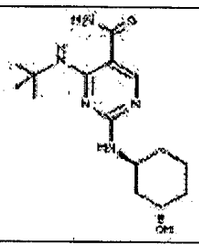
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
266		4-((1R,2S)-2-(hidroxil-metil)ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	432.2	D
267		2-(4-fluorobiciclo[2.2.2]-octan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	378.2	D
268		2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	400.2	D
269		4-(etilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	280.1	D
270		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(metilamino)-pirimidina-5-carboxamida	266.1	C
271		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	338.3	D

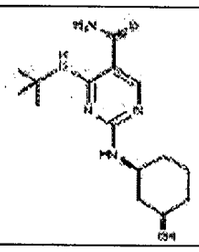
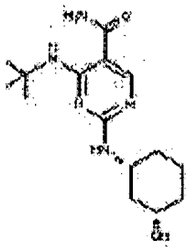
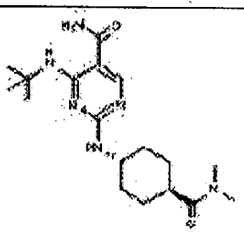
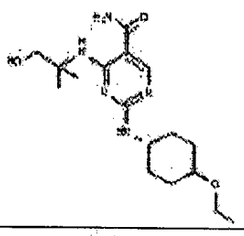
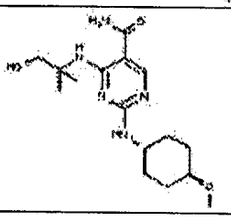
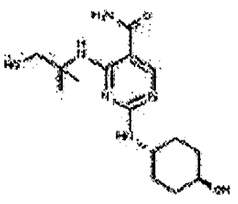
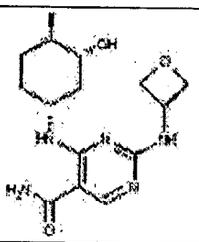
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
272		2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	306.3	D
273		4-(2,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.2	D
274		4-(2,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.2	D
275		4-(2,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.3	D
276		4-((S)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4S)-4-etoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	364.2	D
277		4-((R)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.2	D

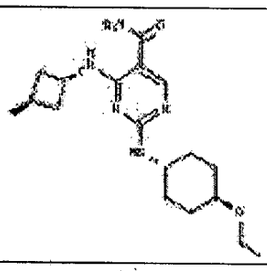
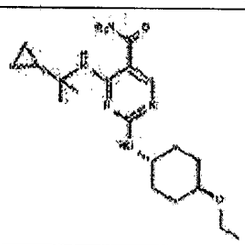
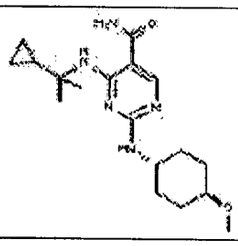
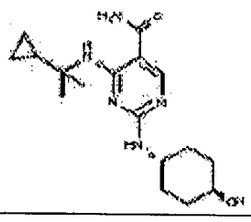
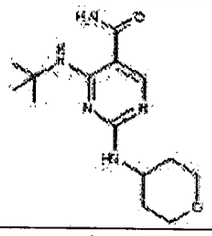
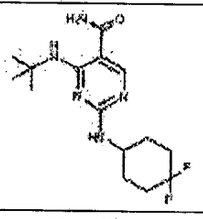
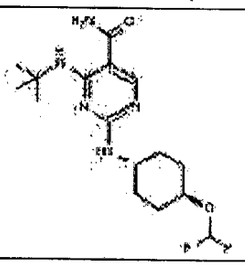
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
278		4-((S)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.2	D
279		4-((R)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.2	D
280		4-((S)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
281		4-((R)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
282		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((S)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	350.2	D
283		2-((1r,4S)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-((S)-3-metilbutan-2-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
284		2-((1r,4S)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-((S)-3-metilbutan-2-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	322.2	D

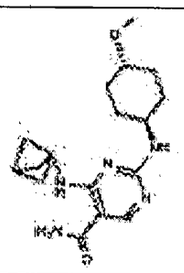
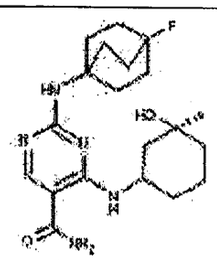
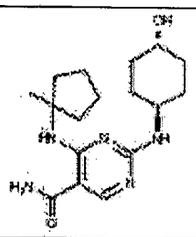
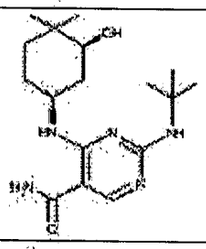
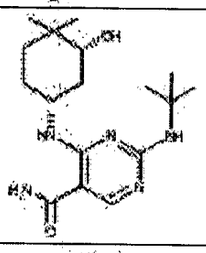
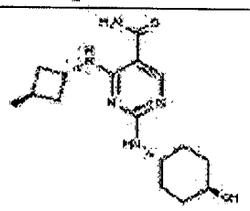
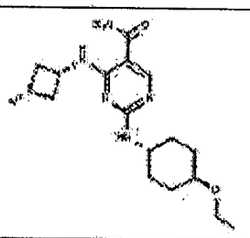
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
285		2-(ciclobutilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
286		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
287		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.1	D
288		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)-pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
289		4-(ter-butilamino)-2-(4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
290		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((R)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	350.2	D
291		2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-((R)-3-metilbutan-2-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	D

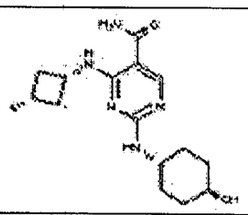
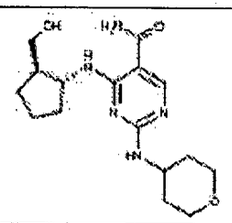
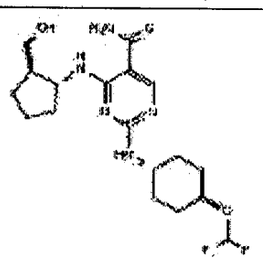
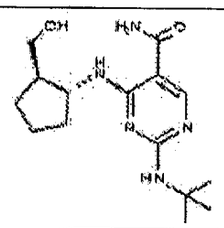
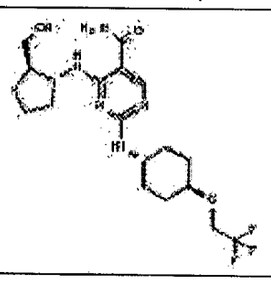
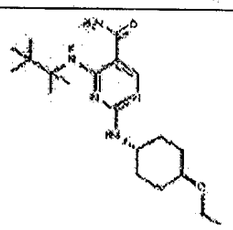
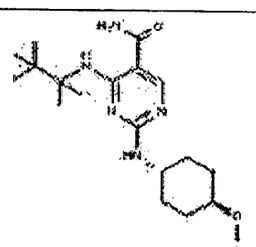
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
292		2-((1r,4R)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-((R)-3-metil-butan-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.2	D
293		4-(ter-butilamino)-2-(4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
294		4-((R)-1-ciclobutiletil-amino)-2-((1r,4R)-4-etoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	362.2	A
295		4-((S)-1-ciclobutiletil-amino)-2-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	348.2	D
296		4-((R)-1-ciclobutiletil-amino)-2-((1r,4R)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	348.2	A
297		4-((S)-1-ciclobutiletil-amino)-2-((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
298		4-((R)-1-ciclobutiletil-amino)-2-((1r,4R)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D

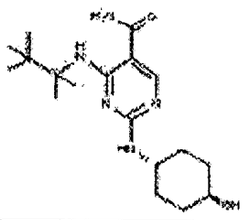
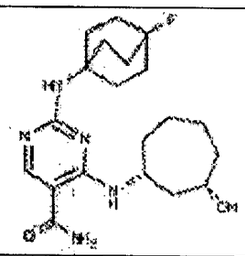
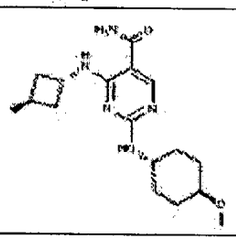
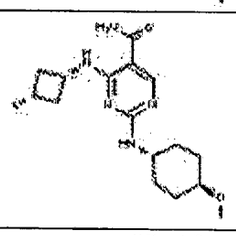
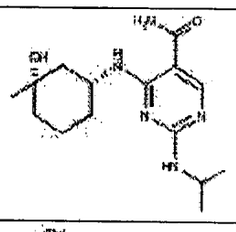
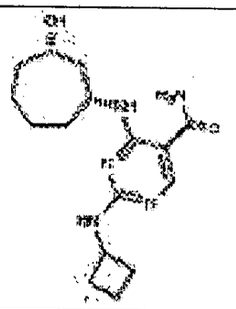
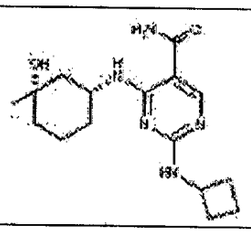
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
299		4-(ter-butilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	308.2	D
300		(S)-4-(ter-butilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	294.1	D
301		(R)-4-(ter-butilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	294.1	D
302		4-(ter-butilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	322.2	D
303		4-(ter-butilamino)-2-(oxetan-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	266.1	C
304		4-(ter-butilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclopropoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	348.3	D
305		4-(ter-butilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	308.1	D

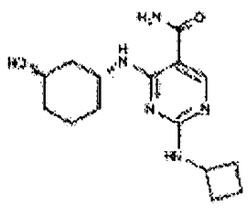
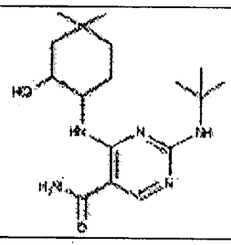
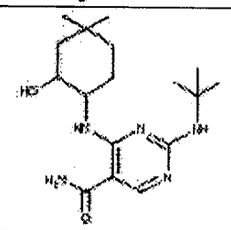
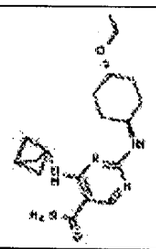
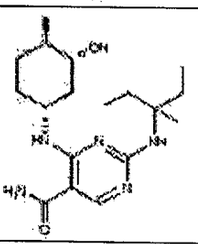
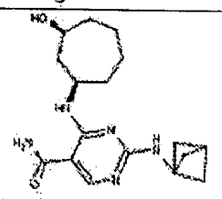
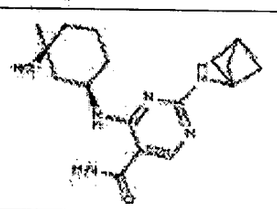
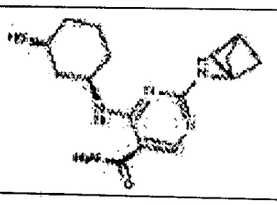
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
306		4-(ter-butilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	308.2	D
307		4-(ter-butilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	308.2	D
308		4-(ter-butilamino)-2-((1r,4r)-4-(dimetil-carbamoil)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	363.2	D
309		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	353.2	D
310		4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	338.2	D
311		4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	324.2	D
312		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(oxetan-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	322.3	D

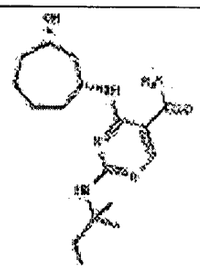
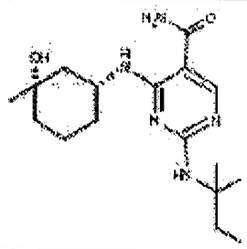
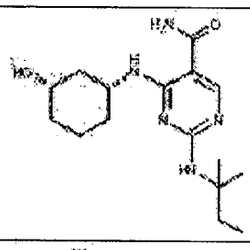
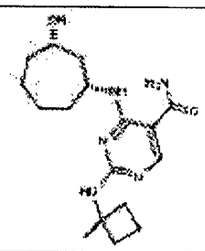
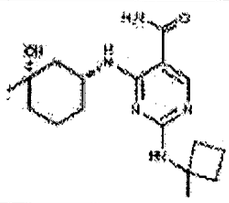
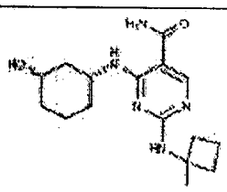
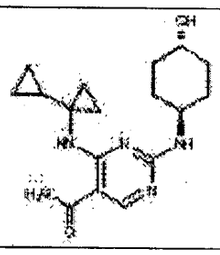
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
313		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((1r,3r)-3-metil-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	348.3	D
314		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	362.2	D
315		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	348.2	D
316		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
317		4-(ter-butilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	294.1	D
318		4-(ter-butilamino)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	328.1	D
319		4-(ter-butilamino)-2-((1r,4r)-4-(difluorometoxi)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	358.2	D

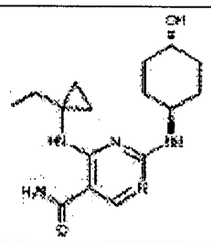
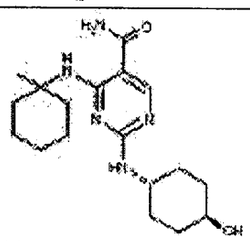
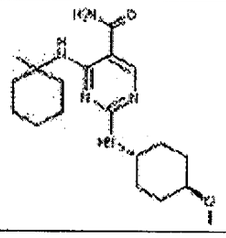
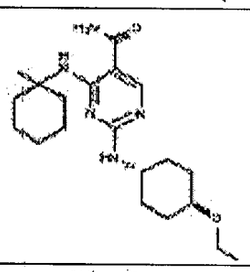
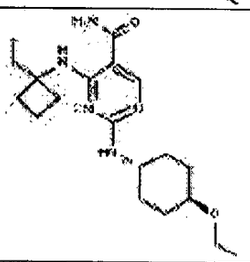
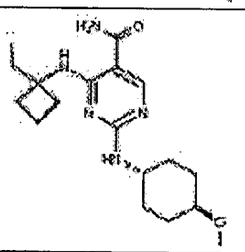
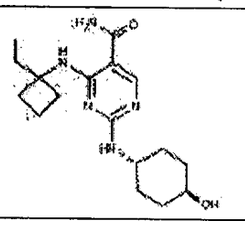
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
320		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	332.1	D
321		2-(4-fluorobiciclo[2.2.2*-octan-1-ilamino)-4-((3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil-amino)-pirimidina-5-carboxamida	392.4	D
322		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(1-metilciclo-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
323		2-(ter-butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	C
324		2-(ter-butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
325		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-((1r,3r)-3-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
326		2-((1r,4r)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1s,3s)-3-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	348.2	D

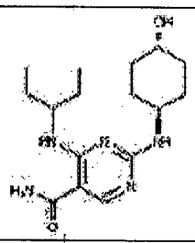
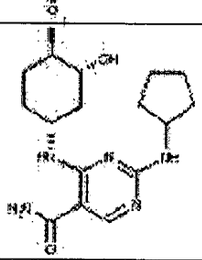
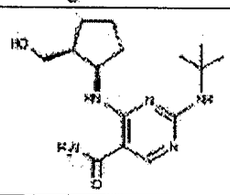
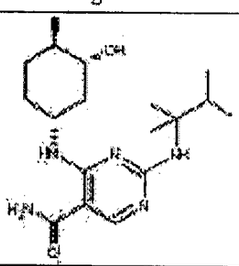
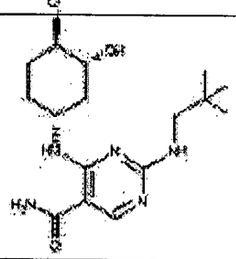
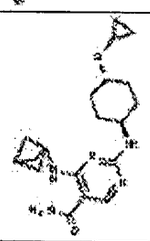
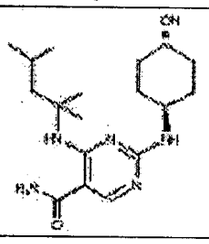
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
327		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-((1s,3s)-3-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
328		4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.1	D
329		2-((1r,4r)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	400.2	D
330		2-(ter-butilamino)-4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	308.2	D
331		4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	432.2	D
332		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-(2,3,3-trimetil-butan-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	378.2	D
333		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-(2,3,3-trimetilbutan-2-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.2	D

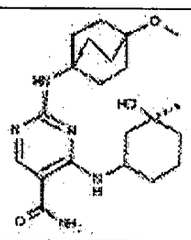
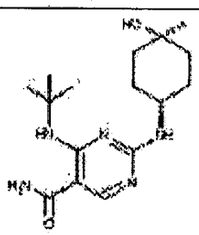
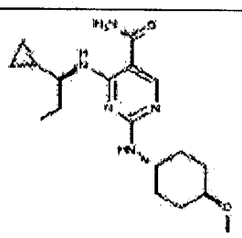
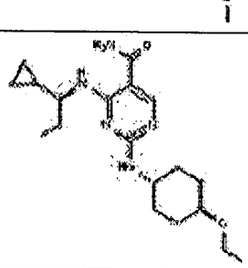
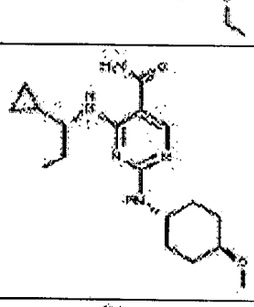
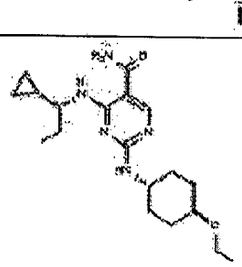
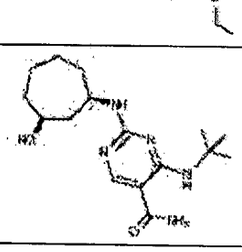
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
334		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(2,3,3-trimetilbutan-2-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.2	D
335		2-(4-fluorobiciclo[2.2.2]-octan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidina-5-carboxamida	392.4	D
336		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-((1s,3r)-3-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
337		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-((1s,3s)-3-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
338		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidina-5-carboxamida	308.2	D
339		2-(ciclobutilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
340		2-(ciclobutilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	320.2	D

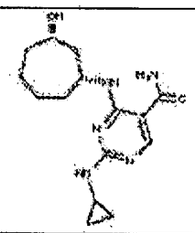
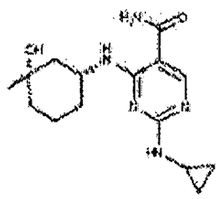
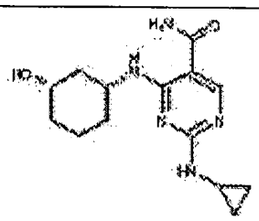
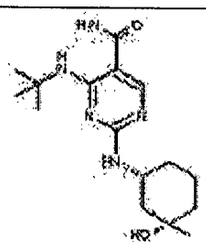
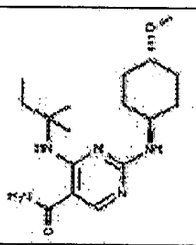
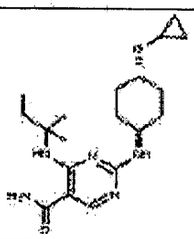
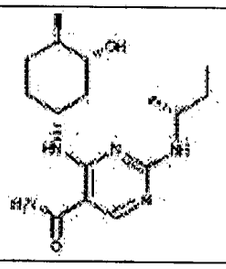
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
341		2-(ciclobutilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	306.2	D
342		2-(ter-butilamino)-4-(2-hidroxi-4,4-dimetil-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.2	C
343		2-(ter-butilamino)-4-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
344		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	346.4	D
345		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(3-metilpentan-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.5	D
346		2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohepti lamino)-pirimidina-5-carboxamida	332.2	D
347		2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	332.2	D
348		2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	318.1	D

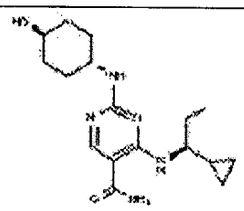
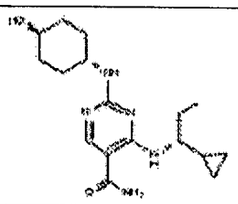
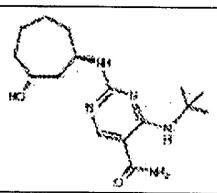
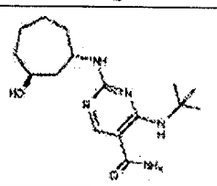
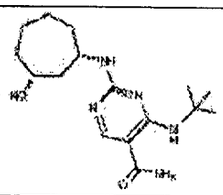
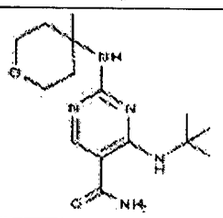
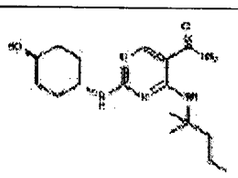
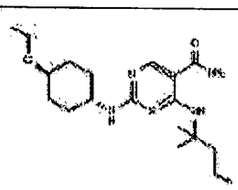
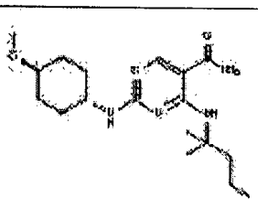
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
349		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-3-(ter-pentil-amino)pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
350		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-(ter-pentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
351		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	332.2	D
352		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-(1-metil-ciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
353		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
354		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-(1-metilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
355		4-(bi(ciclopropil)amino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	332.4	D

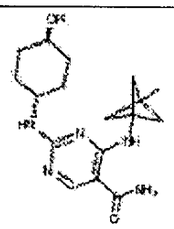
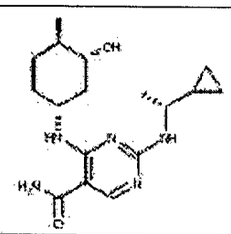
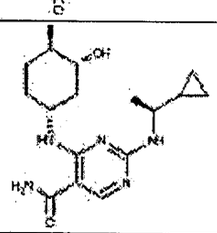
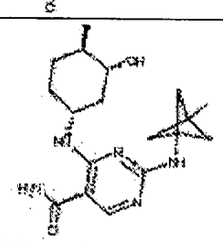
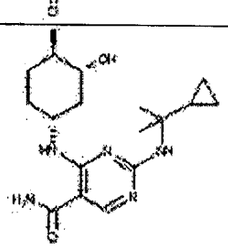
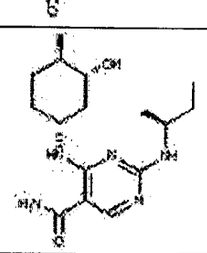
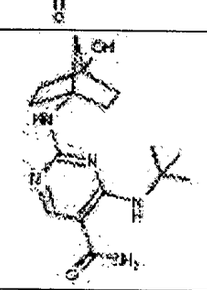
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
356		4-(1-etilciclopropilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.3	D
357		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(1-metilciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	348.2	D
358		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-(1-metil-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	362.2	D
359		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-(1-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	376.3	D
360		2-((1r,4r)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-(1-etilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida	362.2	D
361		4-(1-etilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	348.2	D
362		4-(1-etilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D

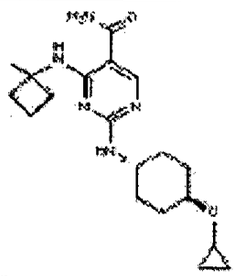
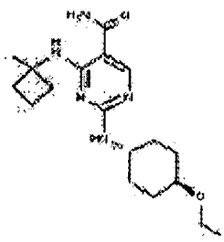
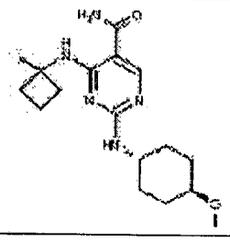
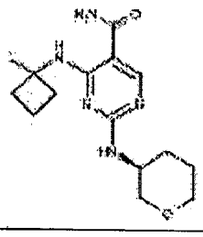
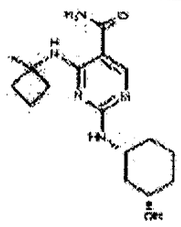
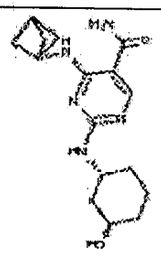
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
363		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(pentan-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.4	D
364		2-(ciclopentilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
365		2-(ter-butilamino)-4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	308.3	D
366		2-(2,3-dimetilbutan-2-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	350.4	D
367		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(neopentilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
368		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	358.3	D
369		4-(2,4-dimetilpentan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.3	D

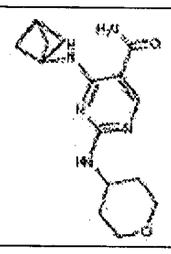
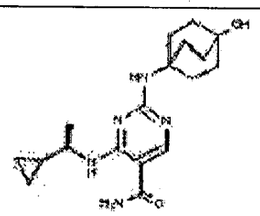
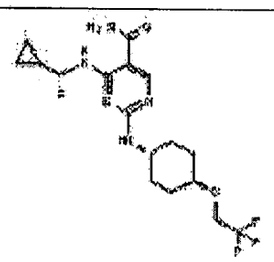
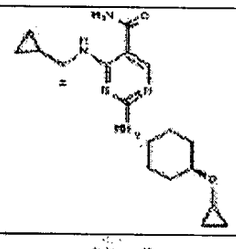
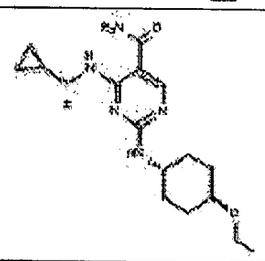
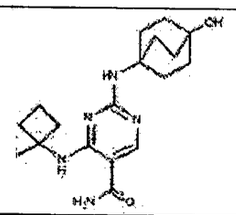
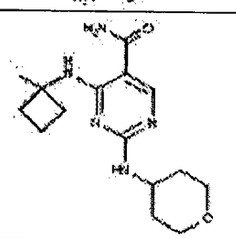
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
370		4-((3S)-3-hidroxi-3-metil-ciclohexilamino)-2-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	404.4	D
371		4-(ter-butilamino)-2-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metil-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.2	D
372		4-((S)-1-ciclopropilpropil-amino)-2-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	348.2	D
373		4-((S)-1-ciclopropilpropil-amino)-2-((1r,4S)-4-etoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	362.2	D
374		4-((R)-1-ciclopropilpropil-amino)-2-((1r,4R)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	348.2	D
375		4-((R)-1-ciclopropilpropil-amino)-2-((1r,4R)-4-etoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	362.3	D
376		4-(ter-butilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.2	D

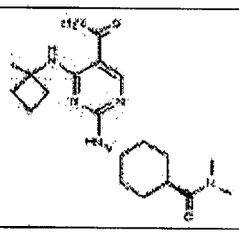
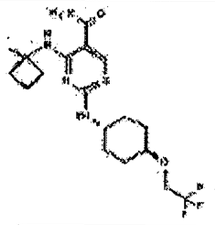
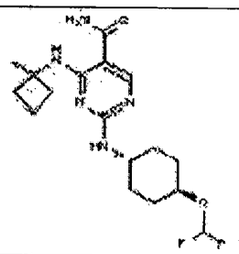
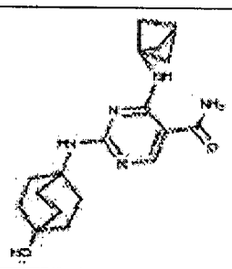
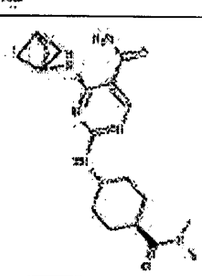
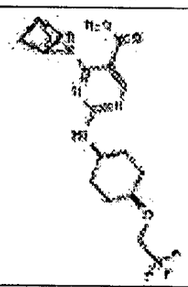
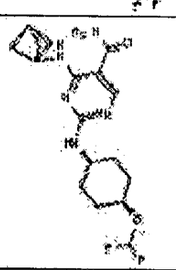
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
377		2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidina-5-carboxamida	306.2	D
378		2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metil-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	306.2	D
379		2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	292.1	D
380		4-(ter-butilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metil-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.2	D
381		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
382		2-((1r,4r)-4-ciclopropoxi-ciclohexilamino)-4-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	362.3	D
383		2-(sec-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	322.3	D

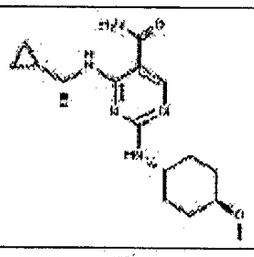
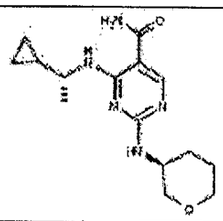
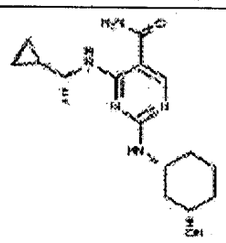
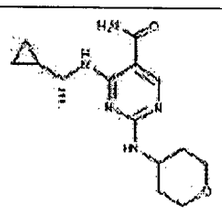
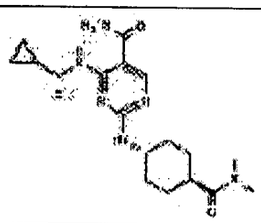
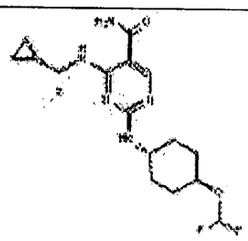
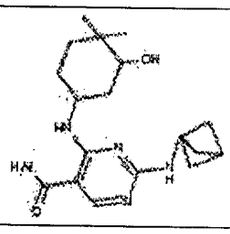
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
384		4-((S)-1-ciclopropilpropil-amino)-2-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
385		4-((R)-1-ciclopropilpropil-amino)-2-((1r,4R)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
386		4-(ter-butilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.2	D
387		4-(ter-butilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.2	D
388		4-(ter-butilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.2	D
389		4-(ter-butilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	308.2	D
390		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(2-metil-pentan-2-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	336.2	D
391		2-((1r,4r)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-(2-metil-pentan-2-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	364.3	D
392		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-(2-metil-pentan-2-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.2	D

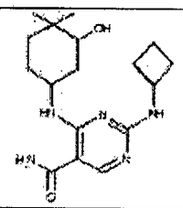
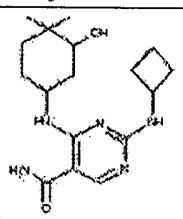
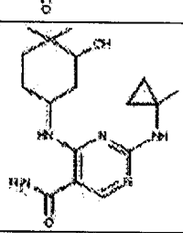
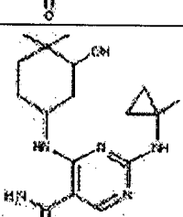
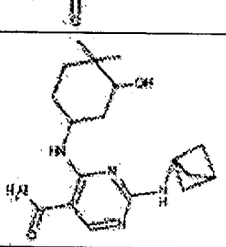
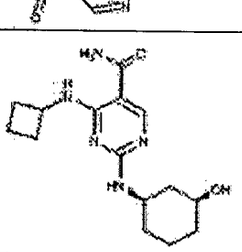
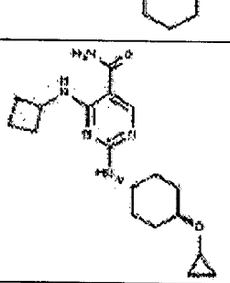
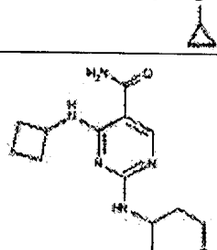
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
393		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(3-metil-biciclo[1.1.1]-pentan-1-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	332.3	D
394		2-((R)-1-ciclopropiletil-amino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	334.4	D
395		2-((S)-1-ciclopropiletil-amino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
396		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	346.3	D
397		2-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	348.3	D
398		2-(sec-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	322.3	D
399		4-(ter-butilamino)-2-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D

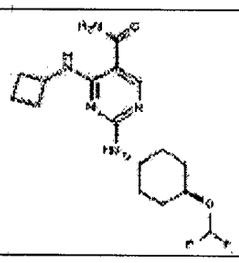
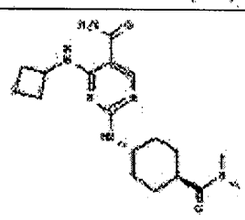
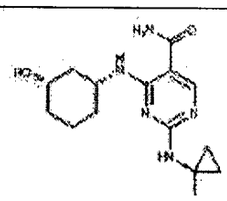
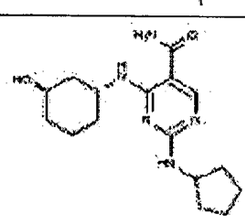
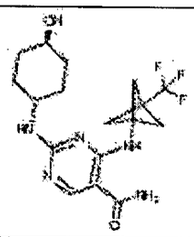
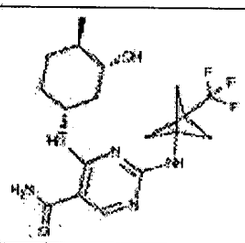
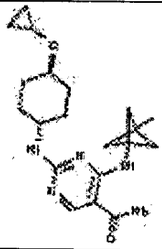
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
400		2-((1r,4r)-4-ciclopropoxi-ciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	360.2	D
401		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-(1-metilciclobutil-amino)pirimidina-5-carboxamida	348.2	D
402		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-(1-metilciclo-butilamino)pirimidina-4-carboxamida	334.2	D
403		(S)-4-(1-metilciclobutil-amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	306.2	D
404		2-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(1-metilciclo-butilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
405		(S)-4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidina-3-carboxamida	304.2	D
406		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	318.2	D

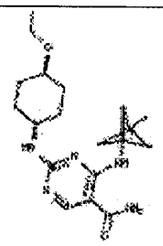
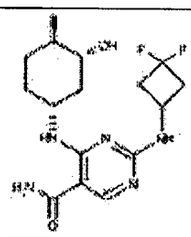
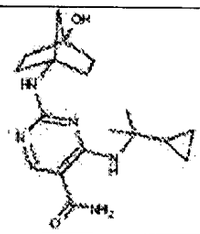
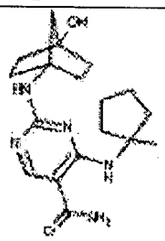
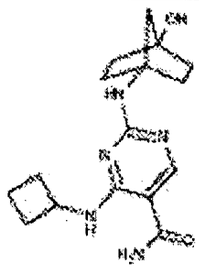
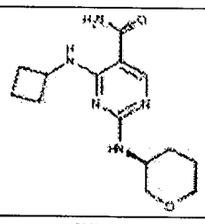
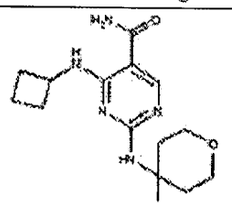
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
407		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	304.2	D
408		(R)-4-(1-ciclopropiletil-amino)-2-(4-hidroxibiciclo-[2.2.2]octan-1-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	346.2	D
409		4-((R)-1-ciclopropiletil-amino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	402.2	D
410		2-((1r,4R)-4-ciclopropoxi-ciclohexilamino)-4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-pirimidina-5-carboxamida	360.2	D
411		4-((R)-1-ciclopropiletil-amino)-2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	348.2	D
412		2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]-octan-1-ilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	346.2	D
413		4-(1-metilciclobutilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	306.2	D

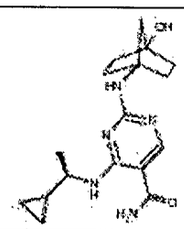
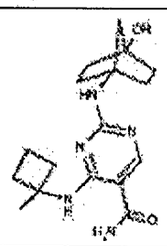
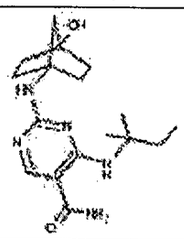
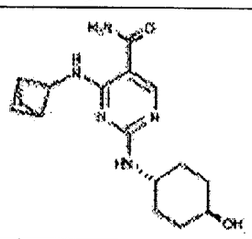
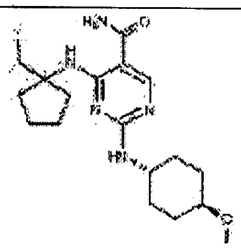
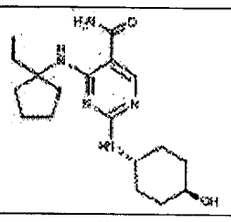
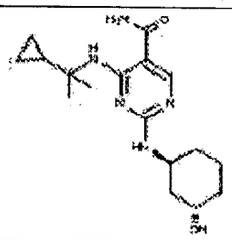
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
414		2-((1r,4r)-4-(dimetil-carbamoil)ciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	375.2	D
415		4-(1-metilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	402.2	D
416		2-((1r,4r)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	370.2	D
417		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(4-hidroxi-biciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	344.2	D
418		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(dimetilcarbamoil)ciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	373.3	D
419		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	400.2	D
420		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	368.2	D

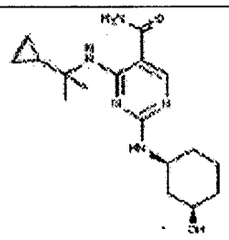
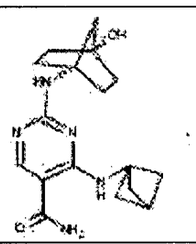
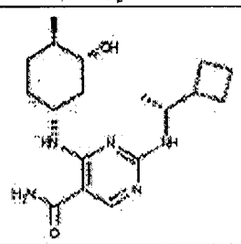
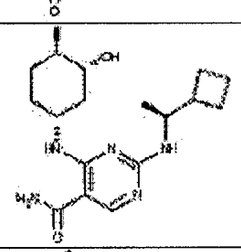
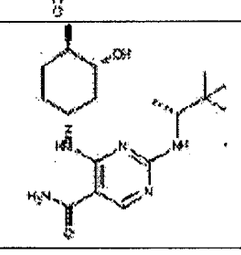
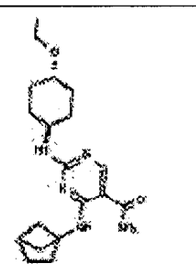
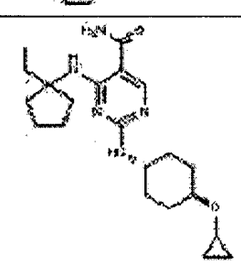
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
421		4-((R)-1-ciclopropiletil-amino)-2-((1r,4R)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
422		4-((R)-1-ciclopropiletil-amino)-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	306.2	D
423		4-((R)-1-ciclopropiletil-amino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
424		(R)-4-(1-ciclopropiletil-amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	306.2	D
425		4-((R)-1-ciclopropiletil-amino)-2-((1r,4R)-4-(dimetilcarbamoil)ciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	375.2	D
426		4-((R)-1-ciclopropiletil-amino)-2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	370.2	D
427		2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	346.3	C

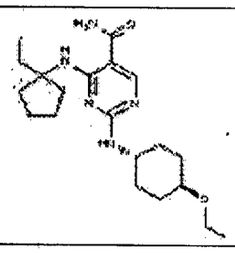
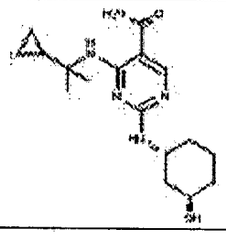
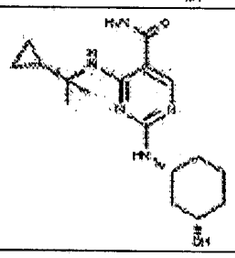
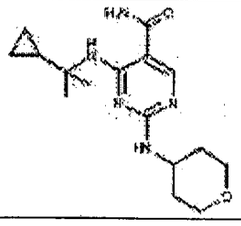
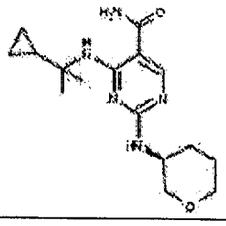
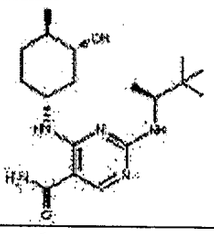
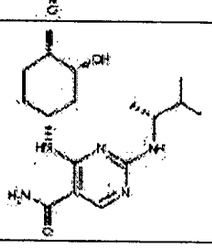
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
428		2-(ciclobutilamino)-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
429		2-(ciclobutilamino)-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
430		4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-ciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
431		4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-ciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
432		2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	346.3	D
433		4-(ciclobutilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	306.2	D
434		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclopropoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	346.2	D
435		4-(ciclobutilamino)-2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	292.2	D

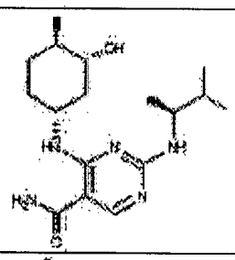
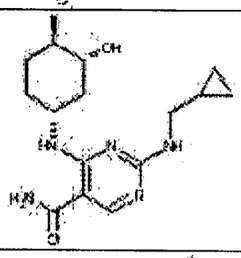
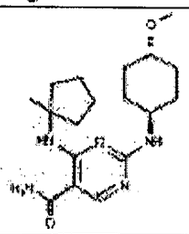
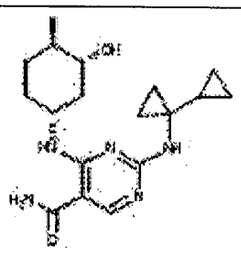
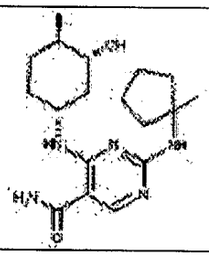
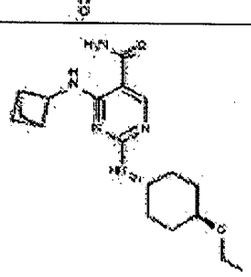
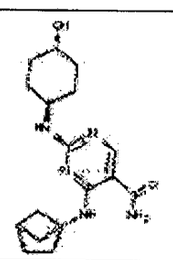
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
436		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(difluorometoxi)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	356.2	D
437		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(dimetil-carbamoil)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	361.2	D
438		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-(1-metilciclo-propilamino)pirimidina-5-carboxamida	306.2	D
439		2-(ciclopentilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
440		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(3-(trifluoro-metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	386	D
441		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(3-(trifluorometil)biciclo-[1.1.1]-pentan-1-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	400	D
442		2-((1r,4r)-4-ciclopropoxi-ciclohexilamino)-4-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	372.3	D

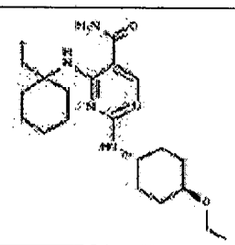
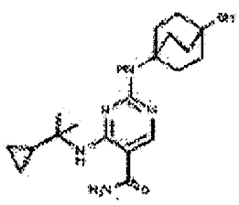
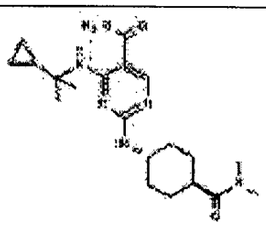
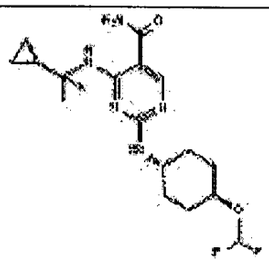
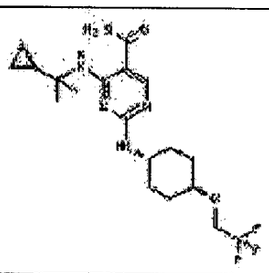
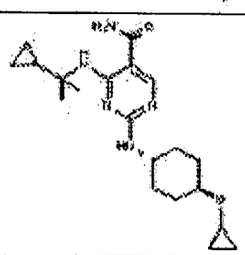
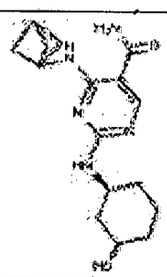
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
443		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-(3-metilbiciclo-[1.1.1]pentan-1-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	360.3	D
444		2-(3,3-difluorociclobutil-amino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	356.1	D
445		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-(4-hidroxibiciclo-[2.2.1]heptan-1-ilamino)-pirimidina-carboxamida	346.3	D
446		2-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]-heptan-1-ilamino)-4-(1-metilciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	346.3	D
447		4-(ciclobutilamino)-2-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	318.2	D
448		(S)-4-(ciclobutilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	292.2	D
449		4-(ciclobutilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	306.2	D

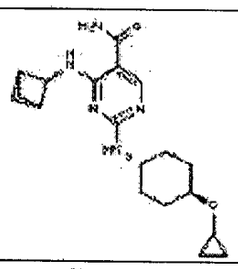
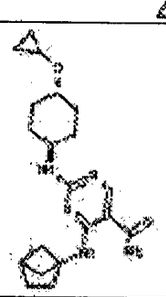
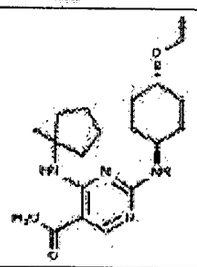
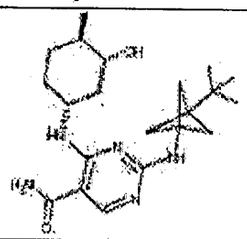
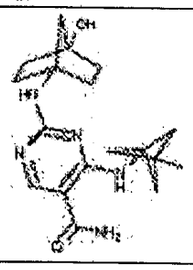
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
450		(R)-4-(1-ciclopropiletil-amino)-2-(4-hidroxibiciclo-[2.2.1]heptan-1-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	332.2	D
451		2-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]-heptan-1-ilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida	332.2	D
452		2-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]-heptan-1-ilamino)-4-(ter-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
453		4-(biciclo[1.1.1]pentan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	318.1	D
454		4-(1-etilciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	362.2	D
455		4-(1-etilciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	348.2	D
456		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D

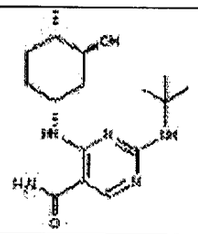
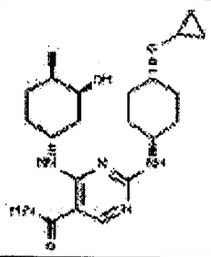
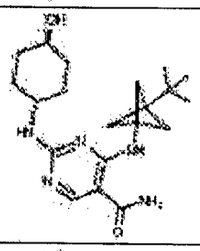
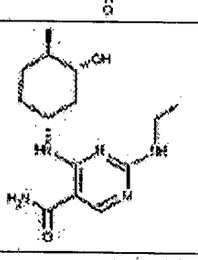
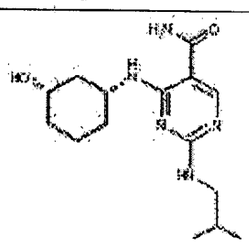
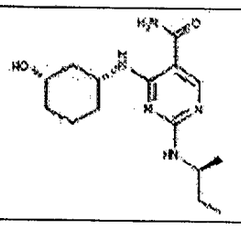
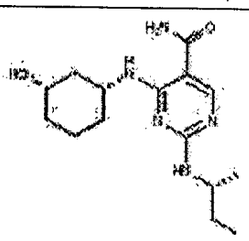
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
457		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
458		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	330	D
459		2-((R)-1-ciclobutiletil-amino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	348.3	D
460		2-((S)-1-ciclobutiletil-amino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	348.3	D
461		2-((R)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	350.2	D
462		4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida	360.2	D
463		2-((1r,4r)-4-ciclopropoxi-ciclohexilamino)-4-(1-etilciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	388.2	D

Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH$^+$	Nivel de actividad
464		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-(1-etilciclopentil-amino)pirimidina-5-carboxamida	376.2	D
465		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
466		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	334.2	D
467		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
468		(S)-4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.2	D
469		2-((S)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	350.3	D
470		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((R)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.2	D

Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
471		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((S)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.3	D
472		2-(ciclopropilmetilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	320.1	D
473		2-((1r,4r)-4-metoxiciclo-hexilamino)-4-(1-metilciclo-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	348.3	D
474		2-(bi(ciclopropil)ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	346.2	D
475		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopentilamino)-pirimidina-5-carboxamida	348.2	D
476		4-(biciclo[1.1.1]pentan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	346.2	D
477		4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	332.2	D

Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
478		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-(1-etilciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	390.2	D
479		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-(4-hidroxibiciclo-[2.2.2]octan-1-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	360.2	D
480		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(dimetilcarbamoil)ciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	389.2	D
481		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	384.2	D
482		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	416.2	D
483		2-((1r,4r)-4-ciclopropoxi-ciclohexilamino)-4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	374.2	D
484		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	318.1	D

Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
485		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	318.2	D
486		4-(biciclo[1.1.1]pentan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-2-ciclopropoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carboxamida	358.2	D
487		4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclo-propoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	372.2	D
488		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-(1-metilciclo-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	362.3	D
489		2-(3-ter-butilbiciclo[1.1.1]-pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	388.4	D
490		2-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]-heptan-1-ilamino)-4-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	344	D

Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
491		2-(ter-butilamino)-4-((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	322.3	D
492		2-((1r,4R)-4-ciclopropoxi-ciclohexilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	404.2	D
493		4-(3-ter-butilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	374.4	D
494		2-(etilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	294	D
495		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-(isobutil-amino)pirimidina-5-carboxamida	308.2	D
496		2-(sec-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	308.2	D
497		2-(sec-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	308.2	D

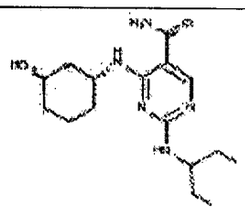
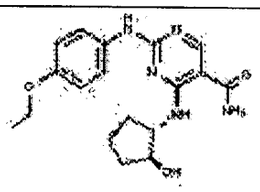
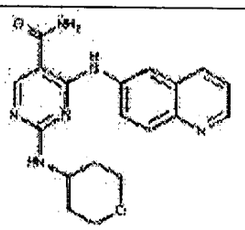
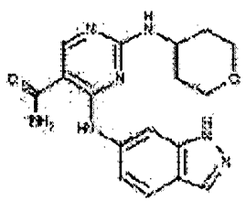
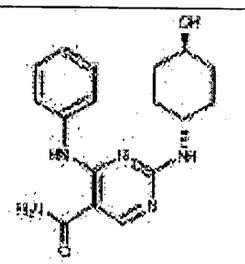
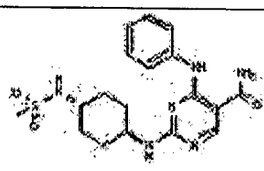
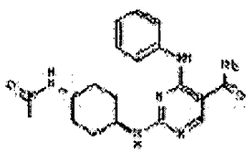
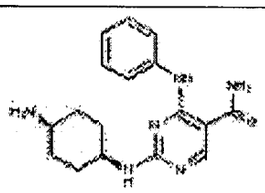
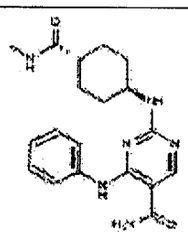
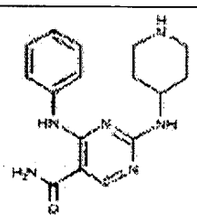
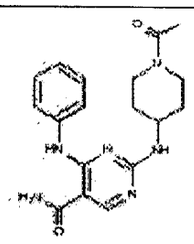
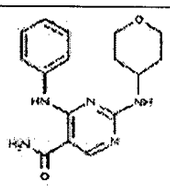
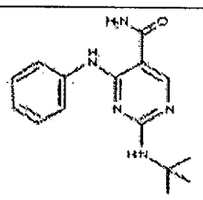
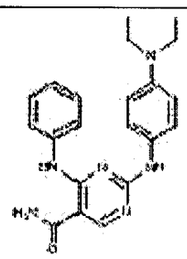
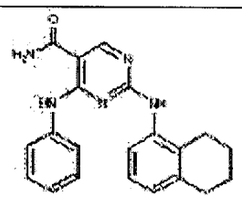
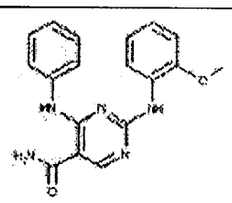
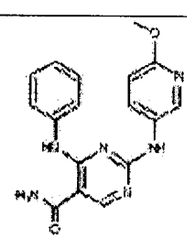
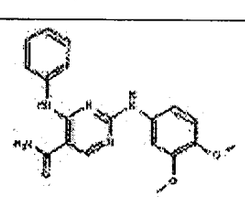
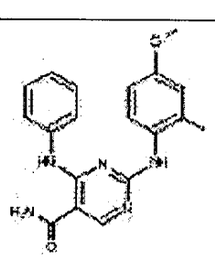
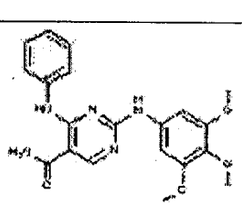
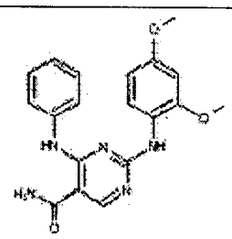
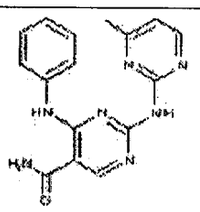
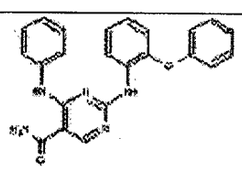
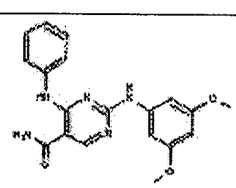
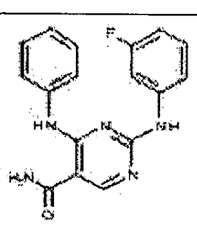
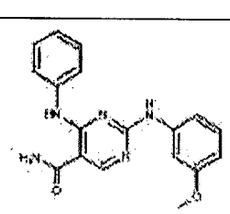
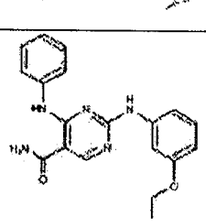
Comp. A	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
498		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-(pentan-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	322.2	D

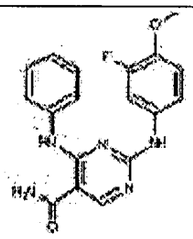
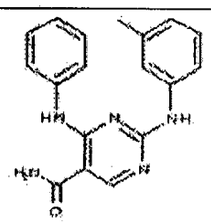
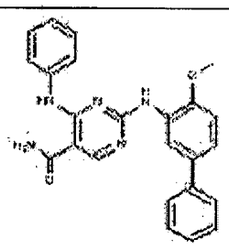
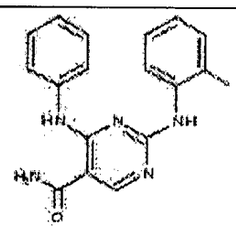
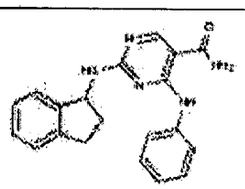
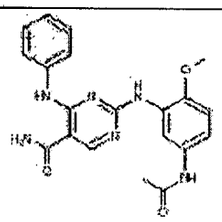
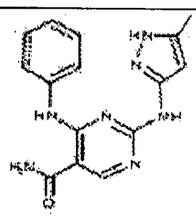
TABLA 2

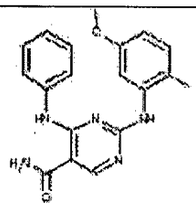
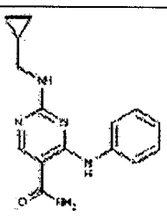
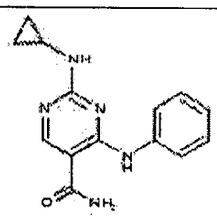
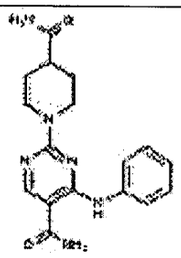
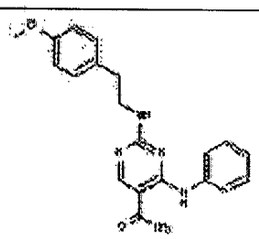
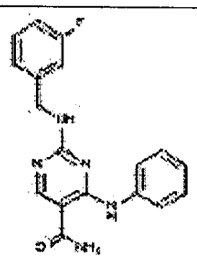
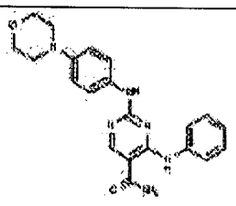
Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
1		2-(4-etoxifenilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclo-pentilamino)pirimidina-5-carboxamida	376.2	D
2		4-(quinolin-6-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	365.2	D
3		4-(1H-indazol-6-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	354.2	D
4		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(fenil-amino)pirimidina-5-carboxamida	328	D
5		2-((1r,4r)-4-(metilsulfon-amido)ciclohexilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	405	D

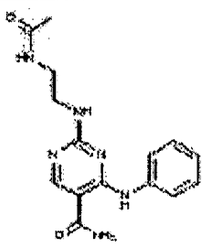
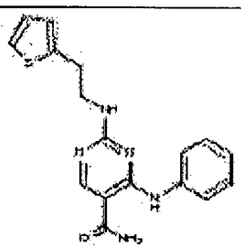
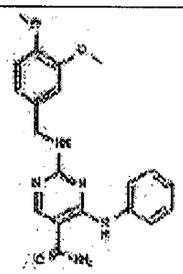
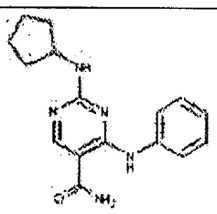
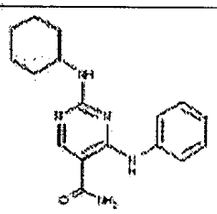
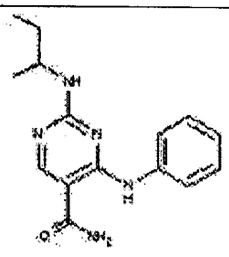
Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
6		2-((1r,4r)-4-acetamidociclo-hexilamino)-4-(fenil-amino)pirimidina-5-carboxamida	369	D
7		2-((1r,4r)-4-aminociclo-hexilamino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	327.2	D
8		2-((1r,4r)-4-(metil-carbamoil)ciclohexilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	369.3	D
9		4-(fenilamino)-2-(piperidin-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	313	A
10		2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	355	A
11		4-(fenilamino)-2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	314.3	D
12		2-(ter-butilamino)-4-(fenil-amino)pirimidina-5-carboxamida	286.2	D

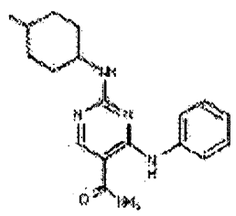
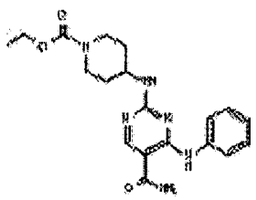
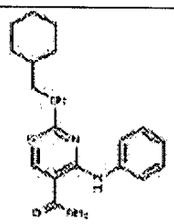
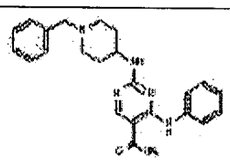
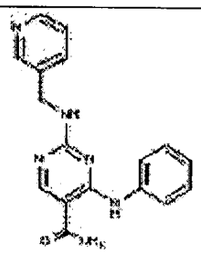
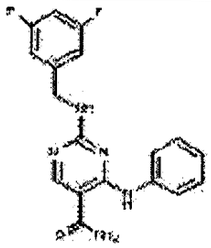
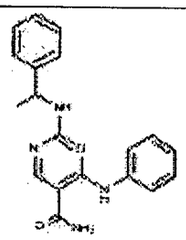
Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
13		2-(4-(dietilamino)fenil-amino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	377.5	D
14		4-(fenilamino)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	360.4	C
15		2-(2-metoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.4	D
16		2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	337.4	D
17		2-(3,4-dimetoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	366.4	D
18		2-(4-metoxi-2-metilfenil-amino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	350.4	D
19		4-(fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	395.9	D

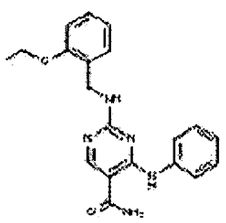
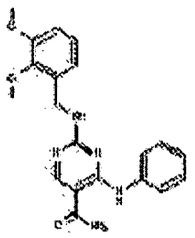
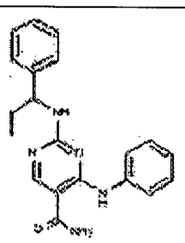
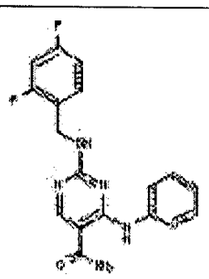
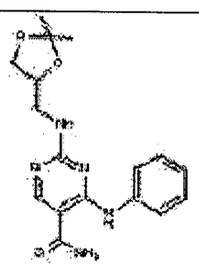
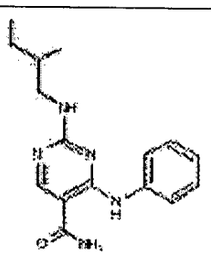
Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
20		2-(2,4-dimetoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	365.9	D
21		2-(4-metilpirimidin-2-ilamino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	321.9	A
22		2-(2-fenoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	397.9	C
23		2-(3,5-dimetoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	365.9	D
24		2-(3-fluorofenilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	324.4	D
25		2-(3-metoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	336.4	D
26		2-(3-etoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	349.9	D

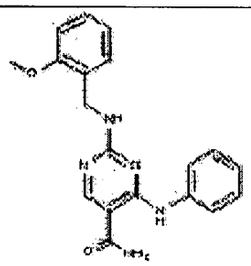
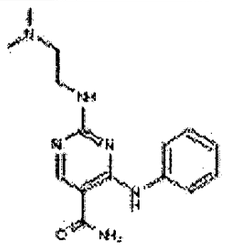
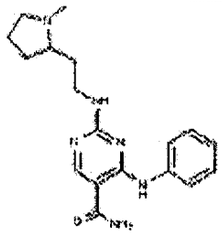
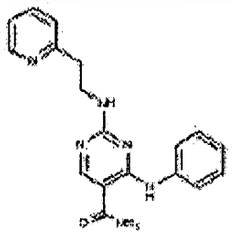
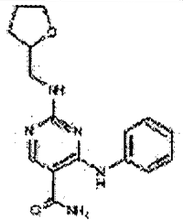
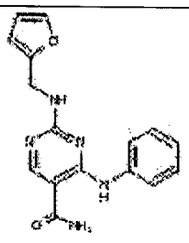
Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
27		2-(3-fluoro-4-metoxifenil-amino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	353.9	D
28		4-(fenilamino)-2-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida	320	D
29		2-(4-metoxibifenil-3-ilamino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	412.4	A
30		4-(fenilamino)-2-(o-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.4	D
31		2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	345.9	C
32		2-(5-acetamido-2-metoxi-fenilamino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	393.4	C
33		2-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	310.4	C

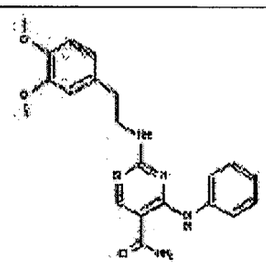
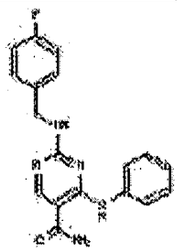
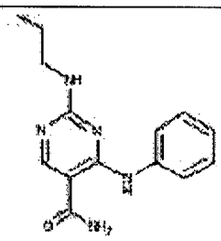
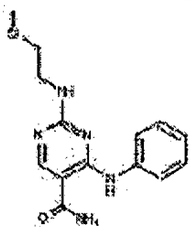
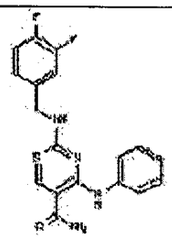
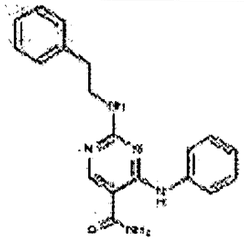
Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
34		2-(5-metoxi-2-metilfenil-amino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	349.9	D
35		2-(ciclopropilmetilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	283.9	C
36		2-(ciclopropilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	270	D
37		2-(4-carbamoilpiperidin-1-il)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	340.9	A
38		2-(4-metoxifenetilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	363.9	C
39		2-(3-fluorobencilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	337.9	C
40		2-(4-morfolinofenilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	391.4	D

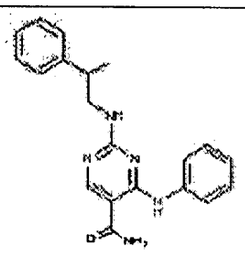
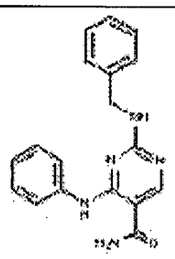
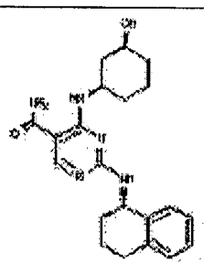
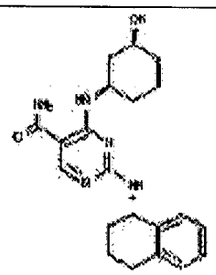
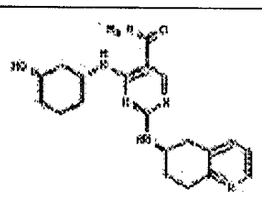
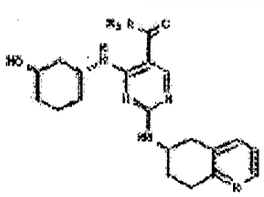
Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
41		2-(2-acetamidoetilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	315.4	A
42		4-(fenilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)etilamino)pirimidina-5-carboxamida	340.4	C
43		2-(3,4-dimetoxibencil-amino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	380.5	C
44		2-(ciclopentilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	298	D
45		2-(ciclohexilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	312	D
46		2-(sec-butilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	286	D

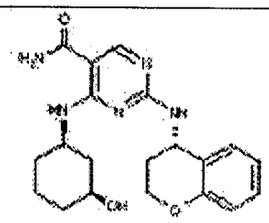
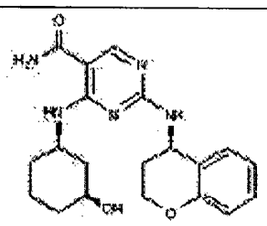
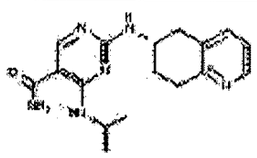
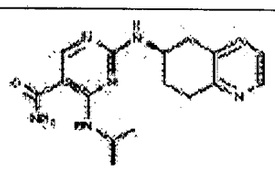
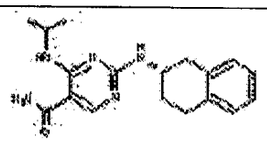
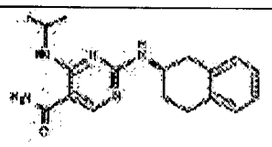
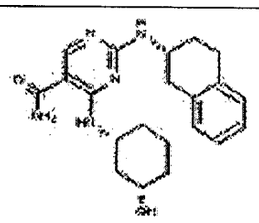
Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
47		2-(4-metoxiciclohexil-amino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	326	D
48		4-(5-carbamoil-4-(fenil-amino)pirimidin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxilato de etilo	384.9	D
49		2-(ciclohexilmetilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxilato	326	C
50		2-(1-bencilpiperidin-4-ilamino)-4-(fenilamino)-piperidina-5-carboxamida	402.9	C
51		4-(fenilamino)-2-(piridin-3-ilmetilamino)pirimidina-5-carboxamida	320.9	C
52		2-(3,5-difluorobencilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	355.9	B
53		4-(fenilamino)-2-(1-fenil-etilamino)pirimidina-5-carboxamida	333.9	C

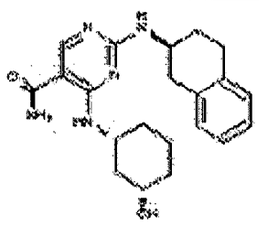
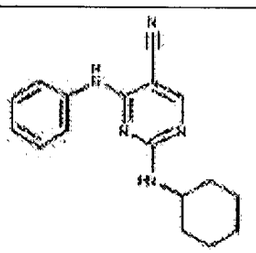
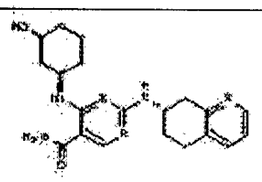
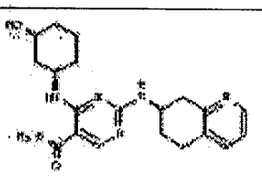
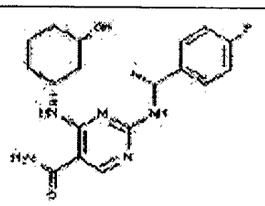
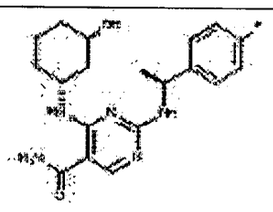
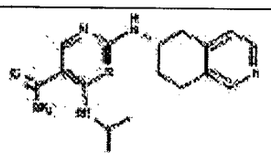
Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
54		2-(2-etoxibencilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	363.9	B
55		2-(2,3-dimetoxibencil-amino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	379.9	C
56		4-(fenilamino)-2-(1-fenil-propilamino)pirimidina-5-carboxamida	347.9	C
57		2-(2,4-difluorobencilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	355.9	C
58		2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	343.9	C
59		2-(2-metilbutilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	300	D

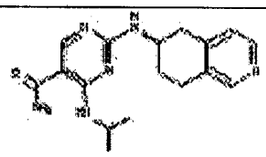
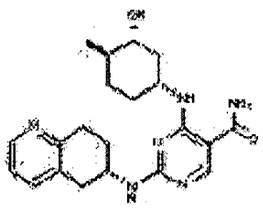
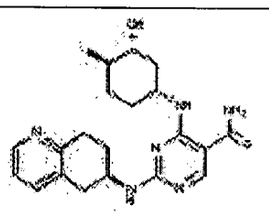
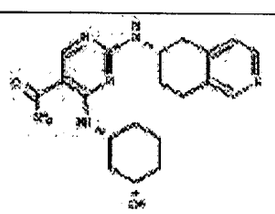
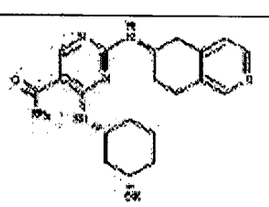
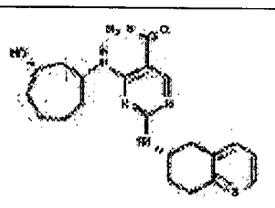
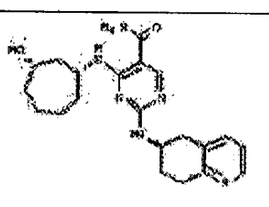
Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
60		2-(2-metoxibencilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	349.9	C
61		2-(2-(dimetilamino)etil-amino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	301.4	A
62		2-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilamino)-4-(fenil-amino)pirimidina-5-carboxamida	341.5	A
63		4-(fenilamino)-2-(2-(piridin-2-il)etilamino)pirimidina-5-carboxamida	335.5	C
64		4-(fenilamino)-2-((tetra-hidrofuran-2-il)metilamino)-pirimidina-5-carboxamida	314.5	C
65		2-(furan-2-ilmetilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	310.4	A

Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
66		2-(3,4-dimetoxifenetil-amino)-4-(fenilamino)-pirimidina-5-carboxamida	394.4	C
67		2-(4-fluorobencilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	338.3	C
68		4-(fenilamino)-2-(propilamino)pirimidina-5-carboxamida	272.4	C
69		2-(2-metoxietilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	288.4	B
70		2-(3,4-difluorobencilamino)-4-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida	356.3	C
71		2-(fenetilamino)-4-(fenil-amino)pirimidina-5-carboxamida	334.9	C

Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
72		4-(fenilamino)-2-(2-fenil-propilamino)pirimidina-5-carboxamida	348.9	C
73		2-(bencilamino)-4-(fenil-amino)pirimidina-5-carboxamida	320.3	B
74		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	382.2	D
75		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	382.2	D
76		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	383.2	D
77		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	383.2	D

Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
78		2-((S)-croman-4-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxilato	384.4	B
79		2-((R)-croman-4-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carboxamida	383.7	D
80		(S)-4-(isopropilamino)-2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	327.1	D
81		(R)-4-(isopropilamino)-2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	327.1	C
82		(S)-4-(isopropilamino)-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pirimidina-5-carboxilato	326.1	C
83		(R)-4-(isopropilamino)-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	326.1	D
84		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	382.0	D

Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
85		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	382.0	B
86		2-(ciclohexilamino)-4-(fenil-amino)pirimidina-5-carboxamida	294.1	A
87		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-7-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	383.2	D
88		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-7-ilamino)pirimidina-5-carboxamida	383.2	D
89		2-((R)-1-(4-fluorofenil)etil-amino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	374.2	D
90		2-((S)-1-(4-fluorofenil)etil-amino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	374.1	A
91		(S)-4-(isopropilamino)-2-(5,6,7,8-tetrahidroiso-quinolin-6-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	327.1	C

Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
92		(R)-4-(isopropilamino)-2-(5,6,7,8-tetrahidroiso-quinolin-6-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	327.1	D
93		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	397.2	D
94		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	397.2	D
95		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-il-amino)pirimidina-5-carboxamida	383.2	D
96		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-il-amino)pirimidina-5-carboxamida	383.2	D
97		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-il-amino)pirimidina-5-carboxamida	397.2	D
98		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-il-amino)pirimidina-5-carboxamida	397.2	D

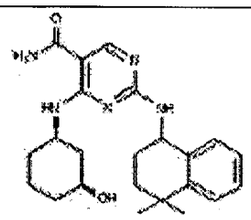
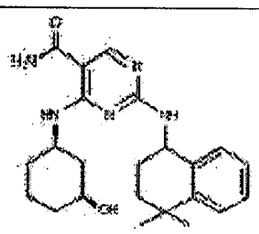
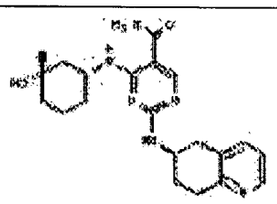
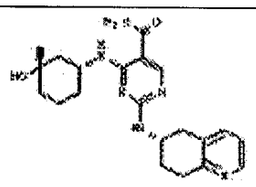
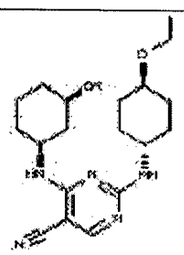
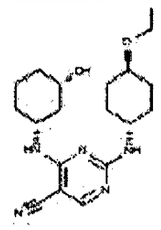
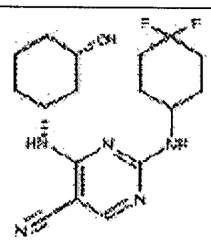
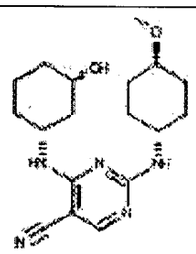
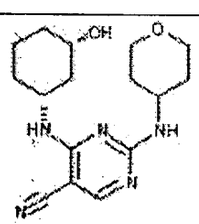
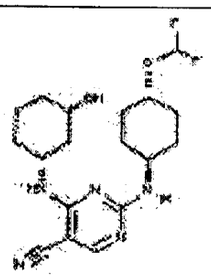
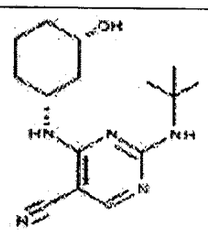
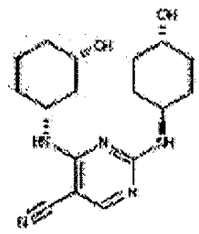
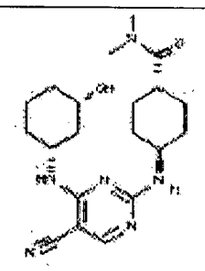
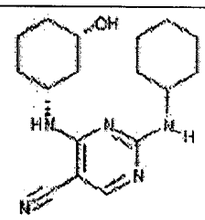
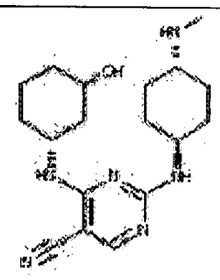
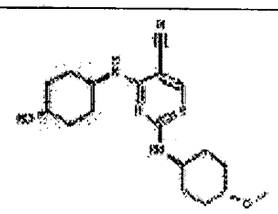
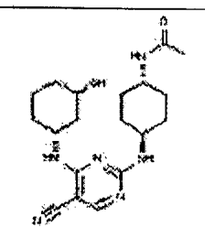
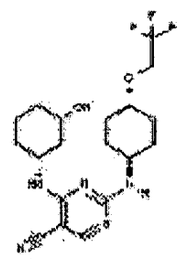
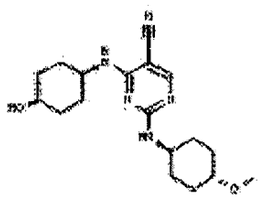
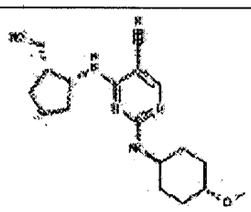
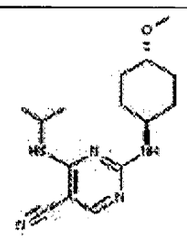
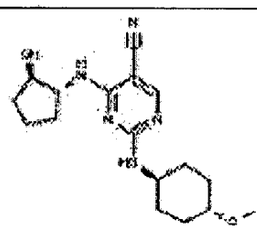
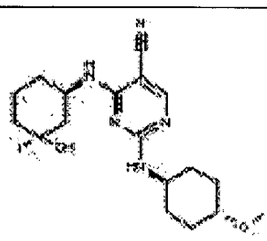
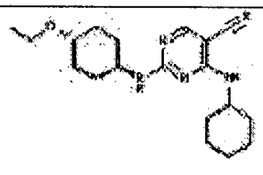
Comp. B	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
99		2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	410.2	C
100		2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	410.2	D
101		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-pirimidina-5-carboxamida	397.2	D
102		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-pirimidina-6-carboxamida	397.2	D

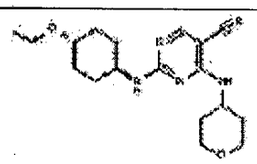
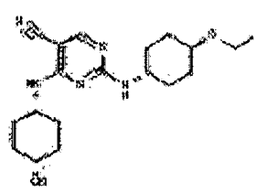
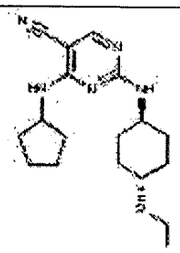
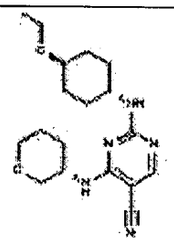
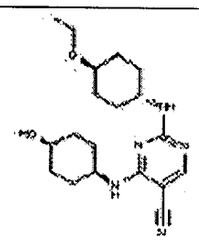
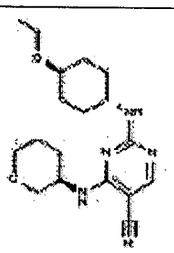
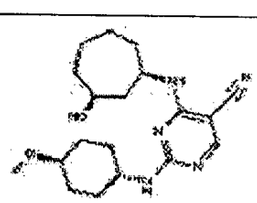
TABLA 3

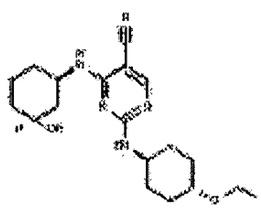
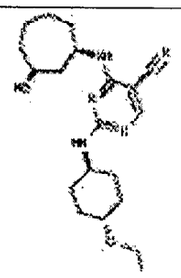
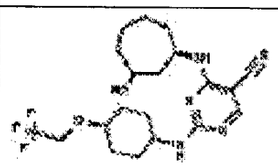
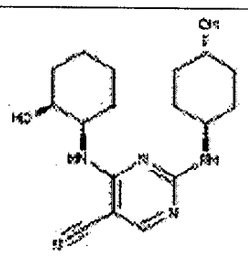
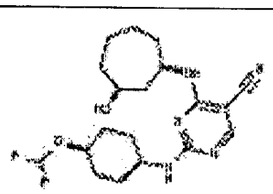
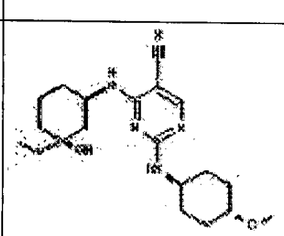
Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
1		2-((1r,4S)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	359.8	C

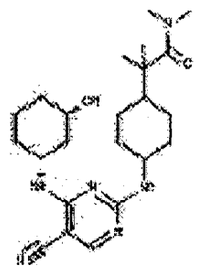
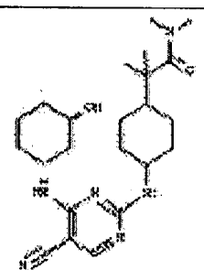
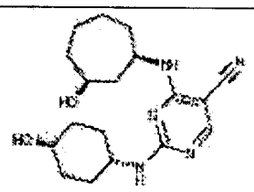
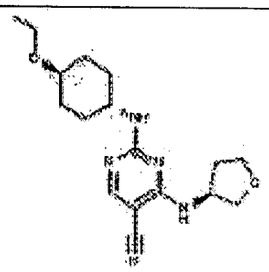
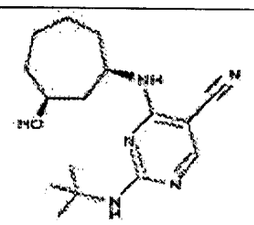
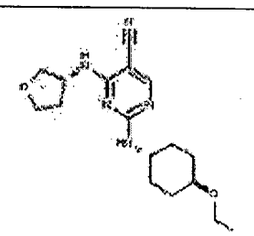
Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH+	Nivel de actividad
2		2-((1r,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	360.3	D
3		2-(4,4-difluorociclohexil-amino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	352.3	C
4		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	346.2	D
5		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	318.2	C
6		2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	382.3	D
7		2-(ter-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	290.1	C

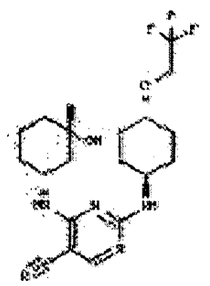
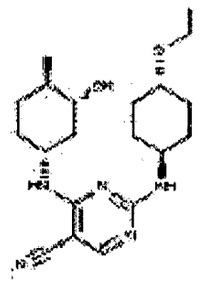
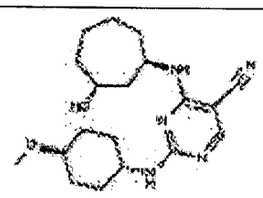
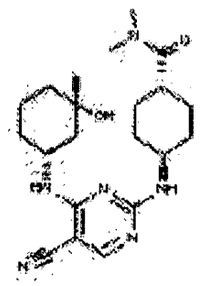
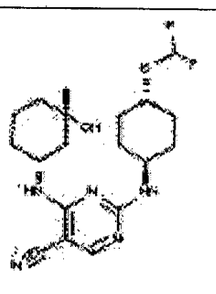
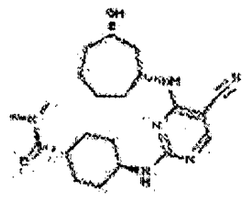
Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
8		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	332.1	D
9		(1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetil-ciclohexanocarboxamida	387.1	D
10		2-(ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	316.1	D
11		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-(metilamino)ciclohexil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo	345.2	D
12		4-((1s,4S)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida	346.2	C
13		N-((1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidin-2-il-amino)ciclohexil)acetamida	373.3	D

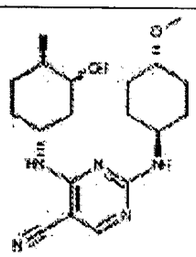
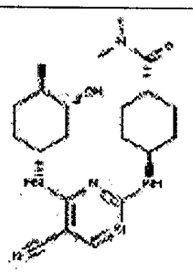
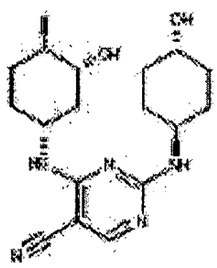
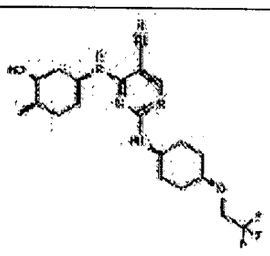
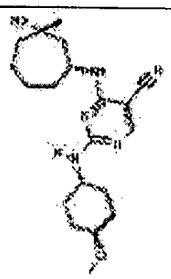
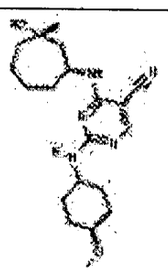
Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
14		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	414.2	D
15		4-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	346.2	B
16		4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	346.1	D
17		4-(isopropilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo	290.1	B
18		4-((1R,2R)-2-hidroxiciclo-pentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	332.2	D
19		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	360.2	D
20		4-(ciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo	344.2	C

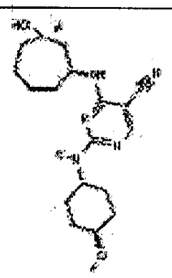
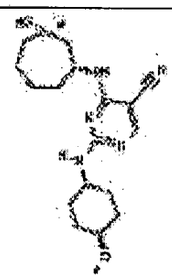
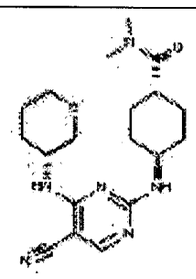
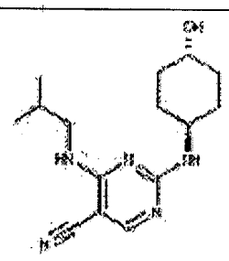
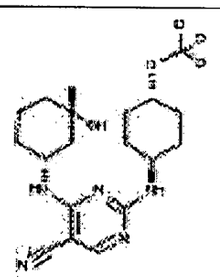
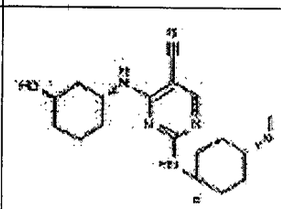
Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
21		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	346.2	A
22		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((1s,4s)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	360.1	C
23		4-(ciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo	330.1	C
24		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	346.1	A
25		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	360.1	B
26		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	346.1	C
27		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	360.5	D

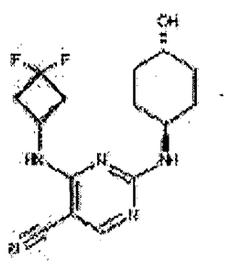
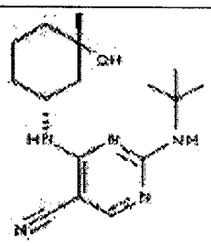
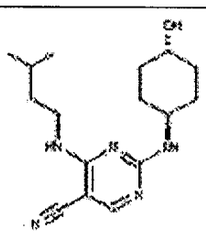
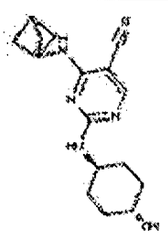
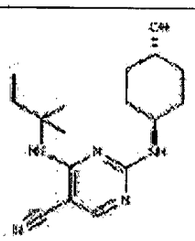
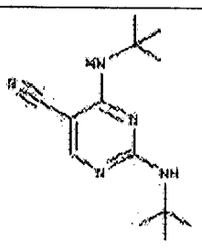
Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
28		2-((1r-4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo	374.3	D
29		2-((1r,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	374.2	D
30		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	428.3	D
31		4-((1R,2S)-2-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	346.2	C
32		2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	396.1	D
33		4-((1R,3S)-3-etil-3-hidroxi-ciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	396.1	D

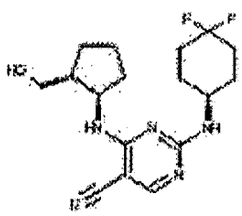
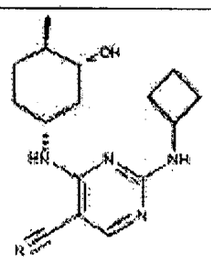
Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
34		2-(4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil)-N,N-2-trimetil-propanamida	429.2	D
35		2-(4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil)-N,N,2-trimetilpropanamida	429.2	C
36		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	346.3	D
37		2-((1r,4S)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((S)-tetrahidrofurano-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	332.9	C
38		2-(ter-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	304.5	D
39		2-((1r,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((R)-tetra-hidrofuran-3-ilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	331.9	A

Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
40		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	428.6	D
41		2-((1r,4R)-4-etoxiciclo-hexilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	373.8	D
42		4-((1R,3R)-3-hidroxiciclo-heptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	360.3	D
43		(1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metil-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclo-hexanocarboxamida	401.5	D
44		2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	395.7	D
45		(1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclo-hexanocarboxamida	401	D

Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
46		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	359.9	D
47		(1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexano-carboxamida	400.8	D
48		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	346.7	D
49		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	427.9	D
50		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	374	C
51		4-((1S,3S)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2((1r,4S)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	374	A

Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
52		4-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo	374	D
53		4-((1R,3R)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclo-hexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	374	D
54		(1R,4r)-4-(5-ciano-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidina-2-ilamino)-N,N-dimetilciclo-hexanocarboxamida	373.7	C
55		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(isobutil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo	290.5	A
56		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(($^2H_3$)metiloxi)-ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	362.5	D
57		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxi-1-metilciclohexil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo	360.2	C

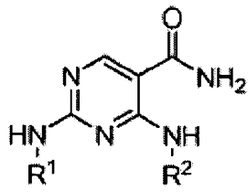
Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
58		4-(3,3-difluorociclobutil-amino)-2-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	324.5	A
59		2-(ter-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metil-ciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo	304.3	C
60		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(isopentil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo	304.7	A
61		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	300.6	C
62		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(ter-pentil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo	304.1	D
63		2,4-bi(ter-butilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	248.5	C

Comp. C	Estructura	NOMBRE	MH^+	Nivel de actividad
64		2-(4,4-difluorociclohexil-amino)-4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclopentil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo	352.6	C
65		2-(ciclobutilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo	302.3	D

Un número de referencias ha sido citado, las descripciones de las cuales se incorporan a la presente por referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

y sales, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, isotopólogos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido, siempre y cuando R^1 no sea 1-aminociclohexilo; y

R^2 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido;

con la condición de que el compuesto no sea
2-(2-aminoetilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida,
2-(2-aminopropilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida,
2-(2-amino-2-oxoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida,
2-(2-aminoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidina-5-carboxamida,
(S)-2-(2-aminopropilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidina-5-carboxamida,
(R)-2-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-4-(ciclobutilamino)-pirimidina-5-carboxamida,
4-(ciclopentilamino)-2-(metilamino)pirimidina-5-carboxamida, o
2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidina-5-carboxamida.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^1 es un alquilo de C_{1-8} ramificado.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde R^1 es isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, 2,3-dimetilbutilo, isopentilo, 2-metilpentilo, neopentilo, ter-pentilo o 3-metilpentilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^1 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclcoheptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]-heptilo o biciclo[2.2.2]octilo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde el cicloalquilo es sustituido con uno o más halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-6}$ cicloalquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR'', -NRC(O)R', -C(O)R', $-C(O)NR_2$, -C(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6}, en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde el cicloalquilo es sustituido con uno o más metilo, etilo, t-butilo, ciclopropilo, $-CF_3$, -F, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, -O(ciclopropilo), $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ o $-NHSO_2CH_3$.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^1 es un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, en donde el heterociclilo es oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo o piperidilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, en donde el piperidilo es sustituido con $-C(O)R'$ o $-C(O)OR'$, en donde R' es alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^1 es un alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde R^1 es $(C_{1-3}$ alquilo)ciclopropilo, $(C_{1-3}$ alquilo)ciclobutilo, $(C_{1-3}$ alquilo)ciclopentilo o $(C_{1-3}$ alquilo)ciclohexilo.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde R^1 es $-(CH_2)$ciclopropilo, $-CH(CH_3)$ciclopropilo, $-CH(CH_3)$-ciclobutilo, $-CH(CH_3)$ciclohexilo o $-C(CH_3)_2$ciclopropilo.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^1 es un alquilheterociclilo sustituido o no sustituido.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, en donde R^1 es –(C_{1-4} alquilo)tetrahidrofuranilo, -(C_{1-4} alquilo)-dioxolanilo, (C_{1-4} alquilo)furanilo, (C_{1-3} alquilo)tiofenilo o –(C_{1-3} alquilo)piridilo.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^2 es un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde R^2 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, 3-metilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo, ter-pentilo, isopentilo, 3-pentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo o 2,4-dimetilpentilo.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde R^2 es sustituido con uno o más -(C_{1-4} alquilo), -(C_{0-3} alquilo)OR, -C(O)NR_2, o –NRCOR', en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde R^2 es sustituido con uno o más –OH, -OCH_3 o –CH_3.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^2 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo o biciclo[2.2.1]heptilo.

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde R^2 es sustituido con uno o más -CF_3, -(C_{1-4} alquilo), -(C_{1-6} cicloalquilo)-(C_{0-3} alquilo)OR, -(C_{0-3} alquilo)-C(O)NR_2, -NR_2,' o -NRCOR', en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde R^2 es sustituido con uno o más metilo, etilo, isopropilo, -ciclopropilo, -CF_3, -CH_2OH, -OH, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -C(O)NH_2, -NHC(O)CH_3 o –NHC(O)CH_2CH_3.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^2 es un alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido.

25.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, en donde R^2 es un (C_{1-3} alquilo)ciclopropilo, (C_{1-3} alquilo)ciclobutilo, (C_{1-3} alquilo)ciclopentilo o (C_{1-3} alquilo)ciclohexilo sustituido o no sustituido.

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, en donde R^2 es $-(CH_2)$ciclopropilo, $-(CH_2)$ciclobutilo, $-CH(CH_3)$ciclo-propilo, $-CH(CH_3)$ciclobutilo, $-CH(CH_2CH_3)$ciclobutilo, $-C(CH_3)_2$ciclo-propilo o $-CH_2CH_2$ciclobutilo.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^2 es un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, en donde R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, piperidinonilo o 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo.

29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, en donde R^2 es sustituido con uno o más $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, o -C(O)R', en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado.

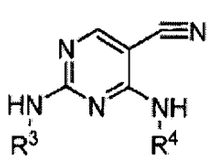
30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde R^1 es un cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR'', -NRC(O)R', -C(O)R', $-C(O)NR_2$, -C(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6}, en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado.

31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto a una concentración de 10 μM inhibe JNK1 por al menos aproximadamente 50%.

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado a partir de la tabla 1.

33.- Un compuesto seleccionado a partir de la tabla 2.

34.- Un compuesto de la fórmula (IB):



(IB)

y sales, tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros, isotopólogos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

R^3 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquil-(heterociclilo no aromático) sustituido o no sustituido;

R^4 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido;

siempre y cuando el compuesto no sea

4-(isopentilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidina-5-carbonitrilo;

2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bi(azanodiilo)-bi(4-metilpentanoato) de (2S,2'S)-dimetilo;

2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bi(azanodiil)-bi(3-metilbutanoato) de (2S,2'S)-dietilo;

4-(cicloheptilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo;

4-(4-metilciclohexilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; o

2-(3-(dietilamino)propilamino)-4-(4-metilciclohexilamino)pirimidina-5-carbonitrilo.

35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en donde R^3 es un alquilo de C_{1-8} ramificado.

36.- El compuesto cc la reivindicación 35, en donde R^3 es isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, 2,3-dimetilbutilo, isopentilo, 2-metilpentilo, neopentilo, ter-pentilo o 3-metilpentilo.

37.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en donde R^3 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido.

38.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 37, en donde el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclcoheptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]-heptilo o biciclo[2.2.2]octilo.

39.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 37, en donde el cicloalquilo es sustituido con uno o más halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-6}$ cicloalquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR'', -NRC(O)R', -C(O)R', $-C(O)NR_2$, -C(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6}, en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado.

40.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 37, en donde el cicloalquilo es sustituido con uno o más metilo, etilo, t-butilo, ciclopropilo, $-CF_3$, -F, -OH, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CF_3$, -O(ciclopropilo), $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$ o $-NHSO_2CH_3$.

41.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en donde R^3 es un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

42.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, en donde el heterociclilo es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-piranilo, piperidilo, piperidinonilo o 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo.

43.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en donde R^4 es un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido.

44.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 43, en donde R^4 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, 3-metilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo, ter-pentilo, isopentilo, 3-pentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo o 2,4-dimetilpentilo.

45.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en donde R^4 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido.

46.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, en donde R^4 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo o biciclo[2.2.1]heptilo.

47.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, en donde R^4 es sustituido con uno o más halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-(C_{1-6}$ cicloalquilo), $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)$-C(O)NR_2$, $-NR_2$,' o -NRCOR', en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado.

48.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, en donde R^4 es sustituido con uno o más metilo, etilo, isopropilo, -ciclopropilo, $-CF_3$, $-CH_2OH$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_3$ o $-NHC(O)CH_2CH_3$.

49.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en donde R^4 es un heterociclilo sustituido o no sustituido.

50.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 49, en donde R^4 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, piperidinonilo o 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo.

51.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, en donde R^3 es un cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, $-CF_3$, $-(C_{1-4}$ alquilo), $-NR_2$, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR, $-(C_{0-3}$ alquilo)OR'', -NRC(O)R', -C(O)R', $-C(O)NR_2$, -C(O)OR' o $-NRS(O)_2R'$, en donde cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4}, en donde el alquilo es opcionalmente fluorado, y cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6}, en donde el cicloalquilo es opcionalmente fluorado.

52.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en donde el compuesto a una concentración de 10 μM inhibe JNK1 por al menos aproximadamente 50%.

53.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, en donde el compuesto es seleccionado a partir de la tabla 3.

54.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 32, 33, 34 ó 53, o una sal, tautómero, isotopólogo, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

55.- Un método de inhibir una quinasa en una célula expresando dicha quinasa, que comprende contactar dicha célula con una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 32, 33, 34 ó 53, o una sal, tautómero, isotopólogo o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

56.- El método de conformidad con la reivindicación 55, en donde la quinasa es uno o más de JNK1 o JNK2.

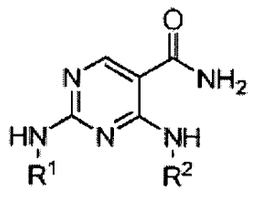
57.- Un método para el tratamiento o prevención de trastornos fibróticos del hígado, o diabetes o síndrome metabólico conduciendo a trastornos fibróticos del hígado, los métodos que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 32, 33, 34 ó 53.

58.- El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde el trastorno fibrótico del hígado es esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis, cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular, o fibrosis del hígado coincidente con ingestión de alcohol crónica o repetida, con infección, con trasplante de hígado o con daño al hígado inducido con fármaco.

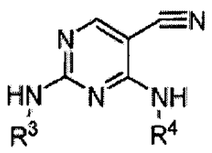
59.- El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde el trastorno fibrótico del hígado es esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis, hepatitis o cirrosis.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En la presente se proveen Compuestos de Diaminopirimidina teniendo las siguientes estructuras:



(I)



(IB)

en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se define en la presente, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidina, y métodos para tratar o prevenir trastornos fibróticos del hígado o una condición tratable o prevenible por inhibición de una vía de JNK.

120656
03 Aug 12

BRIGARD & CASTRO
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros), **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciliado(s) en, 4550 Towne Centre Court, San Diego, CA 92121, Estados Unidos de América

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Calle 70A No. 4 - 41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 2012_

Firma

POWER OF ATTORNEY

I (We), **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**

domiciled in, 4550 Towne Centre Court, San Diego, CA 92121, United States of America

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Calle 70A No. 4 - 41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 11st day of May 2012_

Signature

State of California
Secretary of State

APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)			
1. Country: Pays / País:	United States of America		
This public document Le présent acte public / El presente documento público			
2. has been signed by a été signé par ha sido firmado por	*Sholita Packer*		
3. acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	*Notary Public, State of California*		
4. bears the seal / stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	*Sholita Packer, Notary Public, State of California*		
Certified Attesté / Certificado			
5. at à / en	Sacramento, California	**6. the** le / el día	*24th day of May 2012*
7. by par / por	Secretary of State, State of California		
8. N° sous n° bajo el número	*41140*		
9. Seal / stamp: Sceau / timbre: Sello / timbre:		**10. Signature:** Signature: Firma:	

This Apostille is the trilingual model Apostille Certificate as suggested by the Permanent Bureau and developed in response to the 2009 Special Commission on the practical operation of the Hague Apostille Convention.
This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.
This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.
This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.
To verify the issuance of this Apostille, see: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

Cette apostille est le modèle d'Apostille trilingue tel que suggéré par le Bureau Permanent et élaboré en réponse à la Commission spéciale de 2009 sur le fonctionnement pratique de la Convention de La Haye Apostille.
Cette Apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi et, le cas échéant, l'identité du sceau ou timbre dont cet acte public est revêtu.
Cette Apostille ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.
L'utilisation de cette Apostille n'est pas valable en / au États-Unis d'Amérique, ses territoires ou possessions.
Cette Apostille peut être vérifiée à l'adresse suivante: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

Esta apostilla es el modelo trilingüe Certificado de Apostilla según lo sugerido por la Oficina Permanente y desarrollado en respuesta a la Comisión especial de 2009 sobre el funcionamiento práctico del Convenio de La Haya sobre Apostilla.
Esta Apostilla certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del que el documento público esté revestido.
Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.
No es válido el uso de esta Apostilla en Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.
Esta Apostilla se puede verificar en la dirección siguiente: www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/.

OFFICE SECRETARY OF

Scc/State Form NP-40 Sac (11/2011)

10624-242-026

STATE OF CALIFORNIA)
) SS
COUNTY OF San Diego)

On this 11TH day of May, 2012, before me, Sholita Packer, notary public, personally appeared Gregory R. Reyes, proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument (Power of Attorney) and acknowledged to me that he/~~she~~ executed the same in his/~~her~~ authorized capacity (Senior Vice President-Data Discovery), and that by his/~~her~~ signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

SHOLITA PACKER
Commission # 1832770
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 7, 2013

Notary Public

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE PODER A NOMBRE DE **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC.**

Estado de California
Condado de San Diego

Este 11 de mayo de 2012 ante mí, Sholita Packer, Notaria Pública, compareció personalmente Gregory R. Reyes, quien me comprobó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe al documento adjunto (poder de abogado) y reconoció que ejecutó el mismo en su capacidad autorizada (Vicepresidente Senior – Drug Discovery) y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de la cual la persona actuó, ejecutó el documento.

Yo certifico bajo la PENA DE PERJURIO contemplada en las leyes del Estado de California que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

TESTIGOS son mi firma y sello oficial.

Firma: _____(firma)_____
Notario público

Hay un sello que dice:
SHOLITA PACKER
Comisión No. 1832770
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi comisión vence el 07 de febrero de 2013

337

125650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0072949

Bogotá D.C., Julio 23 de 2013 - 12:52:43

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599233611	23/07/2013	33.921.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
40	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	1.200.000.00
				$1.200.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N DOSCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-*-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-238970- -00000-0000

Fecha: 2013-10-08 16:05:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 339

338

125650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0077899

Bogotá D.C., Agosto 05 de 2013 - 16:48:39

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599250551	05/08/2013	37.908.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
9	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	270.000.00
				$270.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-238970- -00000-0000

Fecha: 2013-10-08 16:05:00 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 339

309

125650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0068500

Bogotá D.C., Julio 10 de 2013 - 14:26:15

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495397136	10/07/2013	37.735.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TTLOS-TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-238970- -00000-0000
Fecha: 2013-10-08 16:05:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 339

339

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada Inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-238970- -00000-0000
Fecha: 2013-10-08 16:05:00 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 339