

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 700**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 405/02 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2012** **PCT/US2012/034349**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012** **WO12145569**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2012** **E 12718524 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2023** **EP 2699553**

54 Título: **Diaminocarboxamida y diaminocarbonitrilo pirimidinas sustituidas, composiciones de las mismas y métodos de tratamiento con las mismas**

30 Prioridad:

22.04.2011 US 201161478076 P

03.11.2011 US 201161555339 P

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

13.05.2024

73 Titular/es:

SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
10300 Campus Point Drive, Suite 100
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

BENNETT, BRYDON, L.;
ELSNER, JAN;
ERDMAN, PAUL;
HILGRAF, ROBERT;
LEBRUN, LAURIE, ANN;
MCCARRICK, MEG;
MOGHADDAM, MEHRAN, F.;
NAGY, MARK, A.;
NORRIS, STEPHEN;
PAISNER, DAVID, A.;
SLOSS, MARIANNE;
ROMANOW, WILLIAM, J.;
SATOH, YOSHITAKA;
TIKHE, JAYASHREE;
YOON, WON, HYUNG y
DELGADO, MARIA MERCEDES

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 968 700 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Diaminocarboxamida y diaminocarbonitrilo pirimidinas sustituidas, composiciones de las mismas y métodos de tratamiento con las mismas

Se proporcionan aquí ciertos compuestos de diaminocarboxamida pirimidina, composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de tales compuestos como se define en las reivindicaciones, y usos de los mismos en métodos para tratar o prevenir trastornos fibróticos hepáticos o una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una vía de JNK; además, se proporciona aquí un método *in vitro* para inhibir una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa, en donde el método comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz del compuesto reivindicado y en donde la cinasa es una o más de JNK1 o JNK2.

ANTECEDENTES

Desde hace más de 20 años se conoce la conexión entre la fosforilación anómala de proteínas y la causa o consecuencia de enfermedades. Por consiguiente, las proteínas cinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas farmacológicas. [Véanse Cohen, Nature, 1:309-315 (2002), Gaestel et al. Curr.Med. Chem. 14: 2214-223 (2007); Grimminger et al. Nat. Rev. Drug Disc. 9(12):956-970 (2010)]. Se han usado clínicamente diversos inhibidores de la proteína cinasa en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y psoriasis. [Véase 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 cinasa expresada de forma ubicua que pertenece, junto con ERK (cinasa regulada extracelularmente) y p38, a la familia de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK). [Kyriakis JM, Sci. STKE (48):pe1 (2000); Whitmarsh AJ, et al. Sci. STKE (1):pe1 (1999); Schramek H, News Physiol. Sci.17:62-7 (2002); Ichijo H, Oncogene 18(45):6087-93 (1999)]. Las MAPK son mediadores importantes de la transducción de señales desde la superficie celular al núcleo, usando cascadas de fosforilación para generar una respuesta coordinada de una célula a un estímulo externo mediante la fosforilación de proteínas intracelulares seleccionadas, incluyendo factores de transcripción. Además, JNK también fosforila proteínas no nucleares, por ejemplo, miembros de la familia IRS-1 y Bcl-2. [Davis RJ, Trends Biochem. Sci. 9(11):470-473 (1994); Seger R et al., FASEB J., 9(9):726-35 (1995); Fanger GR et al., Curr. Opin. Genet. Dev., 7(1):67-74 (1997)].

Las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAP) participan en la transducción de señales al núcleo de la célula en respuesta a estímulos extracelulares. Los ejemplos de MAP cinasas de las isoformas ERK p38 y JNK incluyen, pero no se limitan a, proteína cinasa 1 activada por mitógenos (ERK2), proteína cinasa 8 activada por mitógenos (JNK1), proteína cinasa 9 activada por mitógenos (MAPK9 o JNK2), proteína cinasa 10 activada por mitógenos (MAPK10 o JNK3), y proteína cinasa 14 activada por mitógenos (MAPK14 o p38alfa). Las MAP cinasas son una familia de serina/treonina cinasas dirigidas por prolina que median la transducción de señales de receptores extracelulares o choque térmico, estrés osmótico, especies oxidantes reactivas (ROS) o radiación UV. [Véase Sridhar et al., Pharmaceutical Research, 17:11 1345-1353 (2000)]. Las MAP cinasas se activan mediante la fosforilación de teonina y tirosina por proteína cinasas de especificidad dual aguas arriba, incluidas las MKK y MEKK cinasas. Se ha demostrado que la proliferación y diferenciación celular están bajo el control regulador de múltiples cascadas de MAP cinasas. [Véase Sridhar et al., Pharmaceutical Research, 17:11 1345-1353 (2000)]. Como tal, la vía de las MAP cinasas desempeña un papel fundamental en varios estados patológicos. Por ejemplo, se ha demostrado que los defectos en las actividades de las MAP cinasas conducen a una proliferación celular aberrante y a una carcinogénesis. [Véanse Hu et al., Cell Growth Differ. 11:191-200 (2000); y Das et al., Breast Cancer Res. Treat. 40:141 (1996)]. Además, la actividad de las MAP cinasas también se ha implicado en la resistencia a la insulina asociada con la diabetes de tipo 2 [Véase Virkamaki et al., J. Clin. Invest. 103:931-943 (1999)] y obesidad. Los cambios en la resistencia a la insulina pueden tener un impacto directo en el metabolismo de la glucosa y los lípidos en el hígado, contribuyendo al desarrollo de esteatosis, que puede progresar a fibrosis hepática [Vallerie et al. Science Translational Medicine 2(60):1-7 (2010)].

La esteatosis puede desarrollarse en presencia de ácidos grasos libres (FFA) saturados o insaturados. Los FFA promueven una fuerte activación de JNK en el hígado, y las concentraciones excesivas de FFA pueden conducir a la apoptosis de los hepatocitos. Se ha dado a conocer que los ratones JNK2^{-/-} están parcialmente protegidos de la esteatosis y la apoptosis por los FFA saturados (por ejemplo, ácido esteárico) pero no por los FFA insaturados [Malhi et al. J.Biol. Chem. 281:12093-12101 (2006)]. Los ratones JNK1^{-/-} no estaban protegidos de la lesión inducida por FFA. El papel de JNK1 y JNK2 se ha estudiado en ratones alimentados con CDAA que progresaron de esteatosis a esteatohepatitis y fibrosis hepática [Kodama et al., Gastroenterology 137:1467-1477 (2009)]. Si bien los ratones tanto JNK1^{-/-} como JNK2^{-/-} desarrollaron esteatosis, los ratones JNK1^{-/-}, pero no los JNK2^{-/-}, fueron notablemente resistentes a la progresión a hepatitis y fibrosis. Los ratones quiméricos con delección de JNK1^{-/-} restringida a las células de la médula ósea fueron igualmente resistentes a la hepatitis y la fibrosis, lo que implicaba a las células de Kupffer activadas como un desencadenante clave para la progresión de la enfermedad más allá de la esteatosis. De hecho, los macrófagos de JNK1^{-/-} no expresan IL-1, IL-6, TNF ni NO en respuesta a LPS [Sanchez-Tillo et al., J Biol Chem. 282(17):12566-73 (2007)], y las células de Kupffer derivadas de ratones JNK1^{-/-} o de ratones de tipo salvaje y tratadas con el inhibidor de JNK

SP600125 muestran una expresión reducida de TNF, IL-6 e IL-1 en respuesta a LPS [Kodama et al., Gastroenterology 137:1467-1477 (2009)].

La elucidación de la complejidad de las vías de la proteína cinasa y la complejidad de la relación y la interacción entre las diversas proteínas cinasas y las vías de la cinasa resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos capaces de actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de la proteína cinasa que tengan una actividad beneficiosa en múltiples cinasas o múltiples vías de cinasas. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de nuevos moduladores de cinasas, y en particular, moduladores de JNK.

El documento WO 2009/136995 A2 se refiere a pirimidina-5-carboxamidas que actúan como inhibidores de la tirosina cinasa del bazo (cinasa syk).

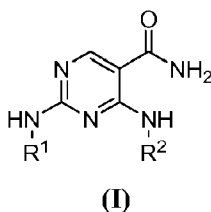
El documento WO 2010/13453 A1 se refiere a compuestos de 2,4-diaminopirimidina con un grupo aminociclohexilalquilo usados como inhibidores de PKC θ que previenen la aparición de un rechazo agudo en el trasplante.

También, el documento US 2006/025433 A1 se refiere a derivados de pirimidina sustituidos usados como inhibidores de PKC θ para el tratamiento de enfermedades, tales como trastornos inmunológicos y diabetes de tipo II.

La cita o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe interpretarse como que se reconoce que la referencia corresponde a la técnica anterior de la presente solicitud.

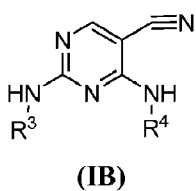
SUMARIO

Los compuestos de la presente invención son como se definen en las reivindicaciones. Los compuestos, ejemplos y/o realizaciones mencionados aquí, que no entran dentro de las reivindicaciones, se describen pero no se reivindican. Se describen aquí compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, isotopólogos, estereoisómeros y profármacos de los mismos, en la que R¹ y R² son como se definen aquí.

Se describen aquí compuestos que tienen la siguiente fórmula (IB):



y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, isotopólogos, estereoisómeros y profármacos de los mismos, en la que R³ y R⁴ son como se definen aquí.

Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, isotópologo, estereoisómero o profármaco del mismo (denominados cada uno aquí como "compuesto de diaminopirimidina") es útil para tratar o prevenir trastornos fibróticos hepáticos, o diabetes y/o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, como se describe aquí. En otro aspecto, un compuesto de diaminopirimidina de la invención es útil para tratar o prevenir una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una vía de JNK, como se describe aquí.

En un aspecto, aquí se proporcionan compuestos de diaminopirimidina de la invención como en la Tabla 1. Los compuestos de las Tablas 2 y 3 se describen pero no se reivindican.

En un aspecto, se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de diaminopirimidina de la invención, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para la administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

En un aspecto, se proporcionan aquí compuestos o composiciones de la invención para su uso en métodos para tratar o prevenir trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis, cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular, y fibrosis hepática coincidente con la ingestión crónica o repetida de alcohol, con infección, con trasplante de hígado, o con lesión hepática inducida por fármacos, en el que el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de diaminopirimidina de la invención; y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, se proporcionan aquí compuestos o composiciones de la invención para su uso en métodos para tratar o prevenir diabetes o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis, hepatitis o cirrosis, en donde los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de diaminopirimidina de la invención. También se proporcionan aquí compuestos o composiciones de la invención para su uso en métodos para tratar o prevenir una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una vía de JNK, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de diaminopirimidina de la invención; y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, se proporcionan aquí métodos *in vitro* para inhibir una cinasa, por ejemplo, JNK1, JNK2 o ambas, en una célula que expresa dicha cinasa, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto de diaminopirimidina de la invención. En una realización, el compuesto reivindicado a una concentración de 10 μ M inhibe JNK1 en al menos alrededor de un 50 %. En un aspecto, el compuesto reivindicado es 2-(*tert*-butilamino)-4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero o enantiómero de la misma. En un aspecto, el compuesto reivindicado es 2-(*tert*-butilamino)-4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable.

Además, se describen aquí métodos para preparar compuestos de diaminopirimidina.

Las presentes realizaciones se pueden entender más completamente haciendo referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitativas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DEFINICIONES

Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 6, 1 a 4, o 2 a 6 o 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, -*tert*-butilo, -isopentilo, -neopentilo, *tert*-pentilo, -2-metilpentilo, -3-metilpentilo, -4-metilpentilo, -2,3-dimetilbutilo y similares. También se divulgan aquí grupos vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C=CH, -C=C(CH₃), -C=C(CH₂CH₃), -CH₂C=CH, -CH₂C=C(CH₃) y -CH₂C=C(CH₂CH₃), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se afirma que los grupos alquilo descritos aquí están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los que se encuentran en los compuestos ejemplares y las realizaciones descritas aquí, así como con halógeno (cloro, yodo, bromo o fluro); 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; alcoxiimina; aralcoxiimina; N-óxido; hidrazina; 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, que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o unidos por puentes, que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros anulares, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono anulares oscila de 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 7. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares, o estructuras de múltiples anillos o con puentes, 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, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Tales grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a modo de ejemplo, ciclohexanol y similares.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otras de 6 a 12 o incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las porciones anulares de los grupos. Arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La expresión "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos condensados (p. ej., indanilo, tetrahidronaftilo y similares).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillo arilo que tiene de 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 realizaciones, los

grupos heteroarilo contienen de 3 a 6 átomos en el anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos en las porciones del anillo de los grupos. Heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En determinadas realizaciones, el sistema de anillo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitativos incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (por ejemplo, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo (por ejemplo, indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrol[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, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (por ejemplo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo y grupos quinazolinilo.

Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también denominado heteroarilo) o no aromático en el que uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo se reemplazan independientemente por un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 10 miembros anulares, mientras que otros grupos similares tienen de 3 a 5, 3 a 6 o 3 a 8 miembros anulares. Los heterociclilos también pueden estar unidos a otros grupos en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas anulares insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo). La frase heterociclilo incluye especies anulares condensadas, incluidas aquellas que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos condensados, 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-dihidrobenc[1,4]dioxinilo, y benzo[1,3]dioxolilo. El término también incluye sistemas anulares policíclicos puenteados que contienen un heteroátomo, tales como, pero no limitados a, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, grupos aziridinilo, azetidínilo, 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, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo (por ejemplo, piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, 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-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, indolizínilo, 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, benzoxazolilo (es decir, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, 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), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (por ejemplo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), quinolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahydroindolilo, tetrahydroindazolilo, tetrahydrobencimidazolilo, tetrahydrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahydroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona y tetrahydroquinolinilo. Los grupos heterociclilo no aromáticos representativos no incluyen especies de anillos condensados que comprendan un grupo aromático condensado. Los ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos incluyen aziridinilo, azetidínilo, azepanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (p. ej., imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo (p. ej., piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (p. ej., tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatianilo, ditianilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo o tetrahidropirimidin-2(1H)-ona. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero no limitados a grupos piridilo o morfolinilo, que están 2, 3, 4, 5 o 6-sustituidos o disustituidos con diversos sustituyentes tales como los que se enumeran más adelante.

Un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, en el que alquilo y cicloalquilo son como se definen anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo, cicloalquilo o ambas, alquilo y 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 anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo, arilo o ambas, alquilo y arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos bencilo y fenetilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo condensados tales como 4-etil-indanilo.

Un grupo "heterociclilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquilheterociclilo, en el que alquilo y heterociclilo se definen anteriormente. Los grupos heterocicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo, heterociclilo o

ambas, alquilo y heterociclilo del grupo. Los grupos heterocicilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-iletilo e indol-2-ilpropilo.

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

5

Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo como se describe arriba sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

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

10 Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), en donde alquilo se define arriba.

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

15

Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o -N(alquilo)_2 , en los que cada uno de los alquilos es independientemente como se define anteriormente

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

20

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

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

25

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

30

Un grupo "urea" es un radical de la fórmula: $\text{-N(alquilo)C(O)N(R}^\#)_2$, $\text{-N(alquilo)C(O)NH(R}^\#)$, $\text{-N(alquilo)C(O)NH}_2$, $\text{-NHC(O)N(R}^\#)_2$, $\text{-NHC(O)NH(R}^\#)$, o $\text{-NH(CO)NHR}^\#$, en los que cada alquilo y $\text{R}^\#$ son independientemente como se definen anteriormente.

Cuando se dice que los grupos descritos en esta memoria, con excepción del grupo alquilo, están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los que se encuentran en los compuestos ejemplares y las realizaciones descritas aquí, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o flúor); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanida; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno ($=\text{O}$); B(OH)_2 , $\text{O(alquil)aminocarbonilo}$; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico condensado o no condensado (por ejemplo, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado (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 benzofuranil)ariloxi; aralquilo; heterociciloxi y heterocicilalcoxi.

45

Como se usa aquí, la expresión "compuesto de diaminopirimidina" se refiere a compuestos de fórmula (I) y fórmula (IB), así como a realizaciones adicionales proporcionadas aquí. En una realización, un "compuesto de diaminopirimidina" es un compuesto expuesto en la Tabla 1. La expresión "compuesto de diaminopirimidina" incluye sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, isotopólogos, estereoisómeros y profármacos de los compuestos proporcionados aquí.

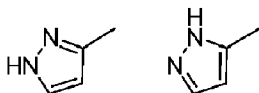
50

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxico farmacéuticamente aceptable que incluye un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas obtenidas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales orgánicas obtenidas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. 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, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y ácido p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen, por lo tanto, sales de tipo hidrocloruro y mesilato. Otras son bien conocidas en la técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).

60

65

- Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" (que no forma parte de la invención) significa un compuesto de diaminopirimidina que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de diaminopirimidina o un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de diaminopirimidina que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Como se describe aquí, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos normalmente se pueden preparar usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).
- Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoisómero puro" significa un estereoisómero de un compuesto de diaminopirimidina que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto puro en cuanto a los estereoisómeros que tenga un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto puro en cuanto a los estereoisómeros que tenga dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto puro en cuanto a los estereoisómeros típico comprende más de aproximadamente 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de 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 peso 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 presentarse como racematos, enantiómeros o diastereómeros individuales, y mezclas de los mismos. Todas las formas isoméricas de este tipo están incluidas en las realizaciones descritas en esta memoria, incluyendo mezclas de las mismas.
- El uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos de diaminopirimidina, así como el uso de mezclas de esas formas, están abarcados por las realizaciones descritas aquí. Por ejemplo, en los métodos y las composiciones descritos aquí se pueden usar mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto de diaminopirimidina particular. Estos isómeros pueden sintetizarse o resolverse asimétricamente utilizando técnicas estándares tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., et al., 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 realizaciones, los compuestos de diaminopirimidina se aíslan como el isómero E o Z. En otras realizaciones, 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 entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de 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 se denominan tautómeros unos de otros:



- Como comprenderá fácilmente un experto en la técnica, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden presentar tautomería, y todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la presente invención.
- También cabe señalar que los compuestos de diaminopirimidina pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I), azufre-35 (³⁵S), o carbono-14 (¹⁴C), o pueden estar enriquecidos isotópicamente, tal como con deuterio (²H), carbono-13 (¹³C) o nitrógeno-15 (¹⁵N). Tal como se utiliza en esta memoria, un "isotópologo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. La expresión "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecido" también se puede referir a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. La expresión "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente en un átomo determinado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos

isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, p. ej., agentes terapéuticos contra el cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, p. ej., reactivos de ensayos de unión, y agentes de diagnóstico, p. ej., agentes de formación de imágenes *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de diaminopirimidina como se describen aquí, ya sean radiactivas o no, estén incluidas dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas aquí. En algunas realizaciones, se proporcionan isotopólogos de los compuestos de diaminopirimidina, por ejemplo los isotopólogos son compuestos de diaminopirimidina enriquecidos en deuterio, carbono 13 o nitrógeno 15.

"JNK" significa una proteína o una isoforma de la misma expresada por un 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", tal como se utiliza en esta memoria, significa un alivio, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección, o de uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección, o una desaceleración o detención de una progresión adicional o un empeoramiento de esos síntomas, o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del trastorno, enfermedad o afección en sí. En una realización, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, tal como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular, o fibrosis hepática coincidente con ingestión de alcohol crónica o repetida (hepatitis alcohólica), con infección (por ejemplo, infección viral tal como el VHC), con trasplante de hígado, o con lesión hepática inducida por fármacos (por ejemplo, toxicidad por paracetamol). En algunas realizaciones, "tratar" significa un alivio, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas asociados con diabetes o síndrome metabólico que conducen a trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), hepatitis o cirrosis, o una desaceleración o detención de una progresión o empeoramiento posterior de esos síntomas. En una realización, el síntoma es ictericia. En otra realización, "tratar" significa alivio, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas asociados con una afección, tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía de JNK.

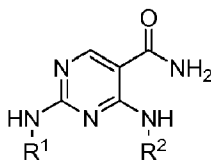
"Prevenir", tal como se utiliza en esta memoria, significa un método para retrasar y/o impedir la aparición, recurrencia o propagación, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección; impedir que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección. En una realización, el trastorno es un trastorno fibrótico hepático, o diabetes o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, como se describe aquí, o síntomas de los mismos. En otra, el trastorno es una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una vía de JNK.

La expresión "cantidad eficaz", con respecto a un compuesto de diaminopirimidina, significa una cantidad capaz de tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas de los mismos, descritos aquí.

El término "sujeto" incluye un animal, incluyendo, pero no limitado a, un animal tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya, en una realización un mamífero, en otra realización un ser humano. En una realización, un sujeto es un ser humano que tiene o está en riesgo de tener trastornos fibróticos hepáticos o diabetes o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, o una afección, tratables o prevenibles mediante la inhibición de una ruta de JNK, o un síntoma de los mismos.

COMPUESTOS DE DIAMINOPYRIMIDINA

Los compuestos de diaminopirimidina según la invención se definen en las reivindicaciones. Las realizaciones y/o ejemplos relacionados con compuestos que no están definidos en las reivindicaciones no son realizaciones de la invención. Se describen aquí compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



(I)

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

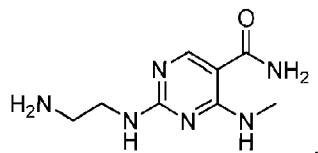
en la que:

R¹ es alquilo de C₁₋₈ 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 que R¹ no sea 1-aminociclohexilo; y

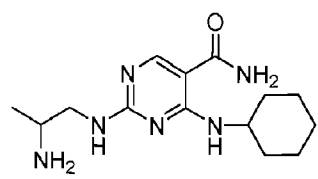
R² es alquilo de C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

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

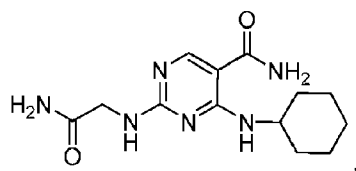
2-(2-aminoetilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carboxamida



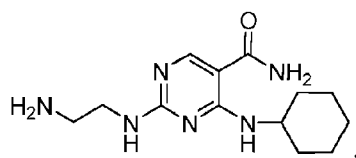
2-(2-aminopropilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



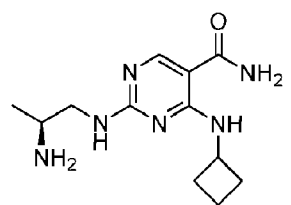
2-(2-amino-2-oxoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



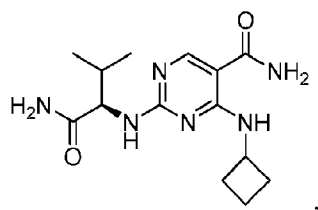
2-(2-aminoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



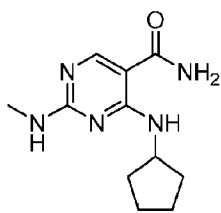
(S)-2-(2-aminopropilamino)-4-(ciclobutilamino)pirimidin-5-carboxamida



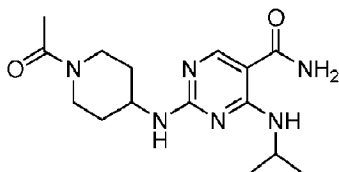
(R)-2-(1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)-4-(ciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida



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

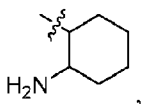


o 2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-carboxamida



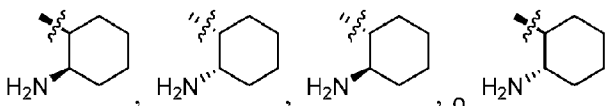
5

En una realización, R¹ no es



10

por ejemplo,

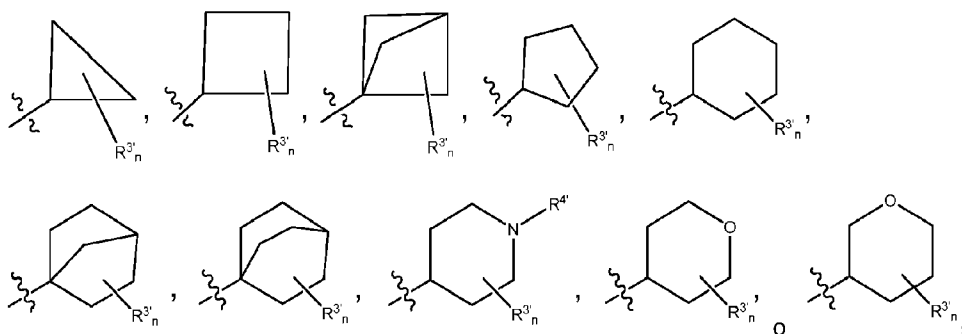


15

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), R¹ es un alquilo de C₁₋₈ ramificado, por ejemplo R¹ es isopropilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, isopentilo, 2-metilpentilo o tert-pentilo. En otras, R¹ es isopropilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, 2,3-dimetilbutilo, isopentilo, 2-metilpentilo, neopentilo, tert-pentilo o 3-metilpentilo. En otras, R¹ es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]pentilo o biciclo[2.2.2]octilo. En otras, el cicloalquilo 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 de tales realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con uno o más halógenos, -(alquilo de C₁₋₄), -NR₂, -(alquilo de C₀₋₃)OR, -NRC(O)R', -C(O)R', -C(O)NR₂, -C(O)OR' o -NRS(O)₂R', en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo está opcionalmente fluorado. Por ejemplo, el cicloalquilo está sustituido con uno o más metilo, etilo, t-butilo, -F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -C(CH₃)₂OH, -NH₂, -NH(CH₃), -NHC(O)CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, o -NHSO₂CH₃. En otras realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con uno o más halógenos, -CF₃, -(alquilo de C₁₋₄), -(cicloalquilo de C₁₋₆), -NR₂, -(alquilo de C₀₋₃)OR, -(alquilo de C₀₋₃)OR'', -NRC(O)R', -C(O)R', -C(O)NR₂, -C(O)OR', o -NRS(O)₂R', en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C₁₋₆, en el que el cicloalquilo está opcionalmente fluorado. Por ejemplo, el cicloalquilo está sustituido con uno o más metilo, etilo, t-butilo, ciclopropilo, -CF₃, -F, -OH, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CF₃, -O(ciclopropilo), -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -C(CH₃)₂OH, -NH₂, -NH(CH₃), -NHC(O)CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, o -NHSO₂CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, 1,4-dioxaspiro[4,5]decanilo o piperidilo. En otras, el heterociclilo no aromático es oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, 1,4-dioxaspiro[4,5]decanilo o piperidilo. En algunas de tales realizaciones, el piperidilo está sustituido con -C(O)R' o -C(O)OR', en el que R' es alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo está opcionalmente fluorado. En otras realizaciones más, R¹ es un alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo (alquilo de C₁₋₃)ciclopropilo, (alquilo de C₁₋₃)ciclobutilo, (alquilo de C₁₋₃)ciclopentilo o (alquilo de C₁₋₃)ciclohexilo. En algunas de tales realizaciones, R¹ es -(CH₂)ciclopropilo, -(CH₂)ciclobutilo, -(CH₂)ciclopentilo, -(CH₂)ciclohexilo, -CH(CH₃)ciclopropilo, -CH(CH₃)ciclobutilo, -CH(CH₃)ciclopentilo o -CH(CH₃)ciclohexilo. En otras, R¹ es -(CH₂)ciclopropilo, -CH(CH₃)ciclopropilo, -CH(CH₃)ciclobutilo, -CH(CH₃)ciclohexilo o -C(CH₃)₂ciclopropilo. En todavía otras realizaciones, R¹ es un alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, por ejemplo -(alquilo de C₁₋₄)tetrahidrofuranilo, -(alquilo de C₁₋₄)dioxolanilo, (alquilo de C₁₋₄)furanilo, (alquilo de C₁₋₃)tiofenilo, o -(alquilo de C₁₋₃)piridilo.

45

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), R¹ se selecciona de alquilo de C₁₋₈ ramificado,



5 en el que

$R^{3'}$ es halógeno, $-\text{CF}_3$, $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{cicloalquilo de } C_{1-6})$, $-\text{NR}_2$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}''$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, o $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{R}'$;

10 R^4 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$;

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

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

15

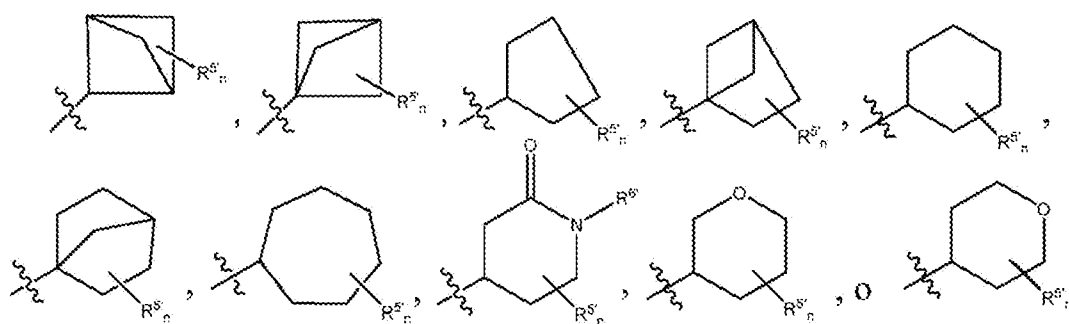
cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6} , en el que el cicloalquilo está opcionalmente fluorado; y

n es 0-2.

20 En algunas de tales realizaciones, $R^{3'}$ es metilo, etilo, t-butilo, ciclopropilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{ciclopropilo})$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$.

25 En algunas realizaciones, 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, tert-butilo, tert-pentilo, isopentilo o 2-metilpentilo. En otras realizaciones, R^2 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, 2-metilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo, tert-pentilo, isopentilo, 3-pentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo o 2,4-dimetilpentilo. En algunas de tales realizaciones, R^2 está sustituido con uno o más $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ o $-\text{NRCOR}'$, en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado. Por ejemplo, R^2 está sustituido con uno o más $-\text{OH}$ o $-\text{CH}_3$. En otras realizaciones, R^2 está sustituido con uno o más $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^2 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. En algunas de tales realizaciones, R^2 está sustituido con uno o más $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NR}_2$, o $-\text{NRCOR}'$, en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado; y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado. En otras realizaciones, 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 de tales realizaciones, R^2 está sustituido con uno o más $-\text{CF}_3$, $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{cicloalquilo de } C_{1-6})$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NR}_2$, o $-\text{NRCOR}'$, en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y en los que el cicloalquilo está opcionalmente fluorado. En algunas de dichas realizaciones, R^2 está sustituido con uno o más metilo, etilo, isopropilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$. En otras, R^2 está sustituido con uno o más metilo, etilo, isopropilo, $-\text{ciclopropilo}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^2 es un alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, un $(\text{alquilo de } C_{1-3})\text{ciclopropilo}$, $(\text{alquilo de } C_{1-3})\text{ciclobutilo}$, $(\text{alquilo de } C_{1-3})\text{ciclopentilo}$ o $(\text{alquilo de } C_{1-3})\text{ciclohexilo}$ sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R^2 es $-(\text{CH}_2)\text{ciclopropilo}$, $-(\text{CH}_2)\text{ciclobutilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ciclopropilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ciclobutilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{ciclopropilo}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{ciclopropilo}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ciclobutilo}$. En algunas realizaciones, R^2 es un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, piperidilo, piperidinonilo o 1,4-dioxaspiro[4,5]decanilo. En otras, R^2 es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, piperidilo, piperidinonilo o 1,4-dioxaspiro[4,5]decanilo. En algunas de tales realizaciones, R^2 está sustituido con uno o más $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado.

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



en el que

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

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

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

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

n es 0-2.

15 En algunas de dichas realizaciones, $R^{5'}$ es metilo, etilo, isopropilo, $-\text{ciclopropilo}$, $-CF_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{NHC(O)CH}_3$, o $-\text{NHC(O)CH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, $R^{6'}$ es H o $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(\text{CH}_3)_2$, o $-C(O)CH_2CH(\text{CH}_3)_2$.

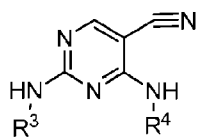
20 En algunas de tales realizaciones de R^2 , R^1 es un cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, $-CF_3$, $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{cicloalquilo de } C_{1-6})$, $-NR_2$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})OR$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})OR''$, $-NRC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)OR'$, o $-NRS(O)_2R'$, en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6} , en el que el cicloalquilo está opcionalmente fluorado.

25 Realizaciones adicionales proporcionadas en esta memoria incluyen combinaciones de una o más de las realizaciones particulares arriba recogidas.

Los compuestos representativos de fórmula (I) como se exponen en la Tabla 1 son compuestos de la invención.

30 Se describe un compuesto seleccionado de la Tabla 2 de referencia.

También se describen aquí compuestos que tienen la siguiente fórmula (IB):



(IB)

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

40 en la que:

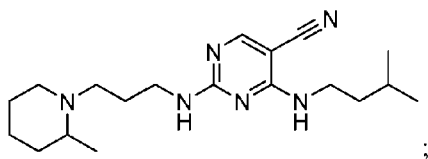
R^3 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido o alquil(heterociclilo no aromático) sustituido o no sustituido; y

45 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.

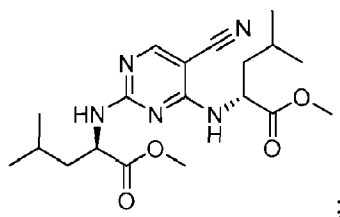
En una realización, el compuesto no es

50

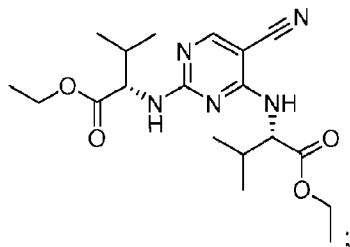
4-(isopentilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidin-5-carbonitrilo



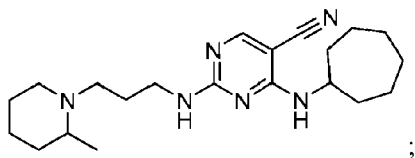
5 (2S,2'S)-2,2'-(5-cianopirimidin-2,4-diil)bis(azanodiil)-bis(4-metilpentanoato) de dimetilo



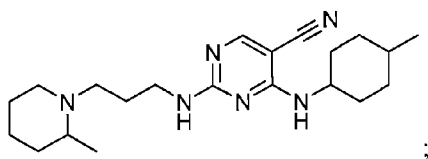
10 (2S,2'S)-2,2'-(5-cianopirimidin-2,4-diil)bis(azanodiil)-bis(3-metilbutanoato) de dietilo



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

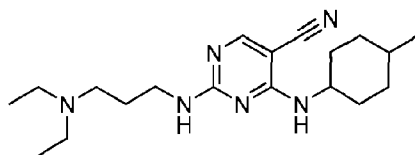


4-(4-metilciclohexilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo



o

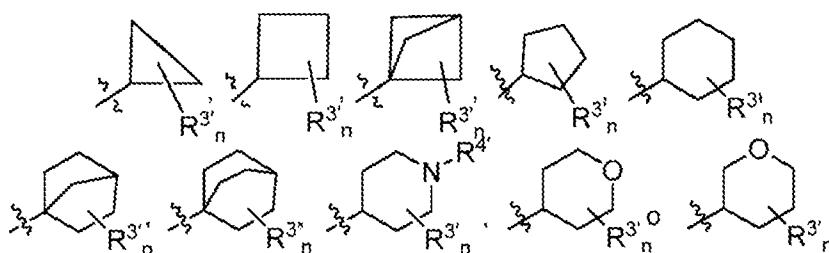
2-(3-(dietilamino)propilamino)-4-(4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo`.



En una realización de compuestos de fórmula (IB), R³ es un alquilo de C₁₋₈ ramificado, por ejemplo R³ es isopropilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, isopentilo, 2-metilpentilo o tertpentilo. En otras realizaciones, R³ es isopropilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, 2,3-dimetilbutilo, isopentilo, 2-metilpentilo, neopentilo, tert-pentilo o 3-metilpentilo. En algunas realizaciones, R³ es tert-butilo. En otras realizaciones, R³ es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[1.1.1]pentilo o biciclo[2.2.2]octilo. En algunas de tales realizaciones, R³ 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 realizaciones, R^3 es ciclobutilo o ciclohexilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con uno o más halógenos, $-\text{CF}_3$, $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{cicloalquilo de } C_{1-6})$, $-\text{NR}_2$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}''$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ o $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{R}'$, en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C_{1-6} , en el que el cicloalquilo está opcionalmente fluorado. Por ejemplo, el cicloalquilo está sustituido con uno o más metilo, etilo, t-butilo, ciclopropilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{ciclopropilo})$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$. En otras realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con uno o más halógenos, $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-\text{NR}_2$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, o $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{R}'$, en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado. Por ejemplo, el cicloalquilo está sustituido con uno o más metilo, etilo, t-butilo, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{ciclopropilo})$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, el cicloalquilo está sustituido con uno o más metilo, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$. En aún otras realizaciones, 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 realizaciones, el heterociclilo no aromático es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, piperidinonilo o 1,4-dioxaspiro[4,5]decanilo. En algunas realizaciones, R^3 es tetrahidropiranilo. En algunas realizaciones, el piperidilo está sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, en el que R' es alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado. En algunas realizaciones, R^3 es un alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, (alquilo de C_{1-3})ciclopropilo, (alquilo de C_{1-3})ciclobutilo, (alquilo de C_{1-3})ciclopentilo o (alquilo de C_{1-3})ciclohexilo. En algunas realizaciones, R^3 es $-(\text{CH}_2)\text{ciclopropilo}$, $-(\text{CH}_2)\text{ciclobutilo}$, $-(\text{CH}_2)\text{ciclopentilo}$, $-(\text{CH}_2)\text{ciclohexilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ciclopropilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ciclobutilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ciclopentilo}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ciclohexilo}$. En otras, R^3 es $-(\text{CH}_2)\text{ciclopropilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ciclopropilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ciclobutilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ciclohexilo}$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{ciclopropilo}$. En algunas realizaciones, R^3 es un alquil(heterociclilo no aromático) sustituido o no sustituido, por ejemplo, $-(\text{alquilo de } C_{1-4})\text{tetrahidrofuranilo}$ o $-(\text{alquilo de } C_{1-4})\text{dioxolanilo}$.

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



en el que

$R^{3'}$ es halógeno, $-\text{CF}_3$, $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{cicloalquilo de } C_{1-6})$, $-\text{NR}_2$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}''$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ o $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{R}'$;

$R^{4'}$ es $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$;

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

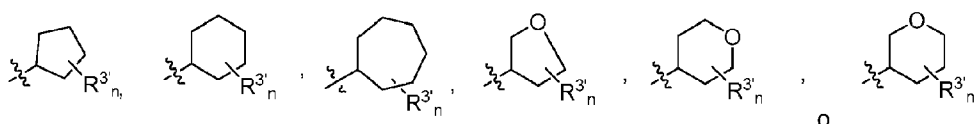
cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado;

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

n es 0-2.

En algunas realizaciones, $R^{3'}$ es metilo, etilo, t-butilo, ciclopropilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{ciclopropilo})$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$.

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



en el que

$R^{3'}$ es halógeno, $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-\text{NR}_2$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ o $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{R}'$;

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

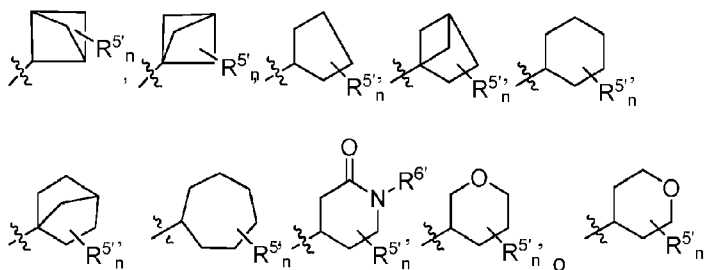
y

n es 0-2.

En algunas de dichas realizaciones, $R^{3'}$ es metilo, etilo, t-butilo, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, o $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$.

En algunas realizaciones de compuestos de 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, tert-butilo, isopentilo, 2-metilpentilo o tert-pentilo. En algunas realizaciones, R^4 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, 3-metilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo, tert-pentilo, isopentilo, 3-pentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo o 2,4-dimetilpentilo. En algunas realizaciones, R^4 es isopropilo, isobutilo, isopentilo, tert-butilo o tert-pentilo. En algunas de tales realizaciones, R^4 está sustituido con uno o más $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ o $-\text{NRCOR}'$, en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado. Por ejemplo, R^4 está sustituido con uno o más $-\text{OH}$ o $-\text{CH}_3$. En algunas otras realizaciones, 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 realizaciones, R^4 es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[1.1.1]pentilo. En algunas realizaciones, R^4 está sustituido con uno o más halógeno, $-\text{CF}_3$, $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{cicloalquilo de } C_{1-6})$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NR}_2$ o $-\text{NRCOR}'$, en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y en los que el cicloalquilo está opcionalmente fluorado. Por ejemplo, R^4 está sustituido con uno o más metilo, etilo, isopropilo, $-\text{ciclopropilo}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^4 está sustituido con uno o más halógeno, $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NR}_2$ o $-\text{NRCOR}'$, en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado; y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado. En algunas de dichas realizaciones, R^4 está sustituido con uno o más F, metilo, etilo, isopropilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^4 está sustituido con uno o más metilo, etilo, $-\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{OH}$. En algunas realizaciones, 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 realizaciones, R^4 es tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo. En algunas de tales realizaciones, R^4 está sustituido con uno o más $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y cada R' es independientemente alquilo de C_{1-4} , en el que el alquilo está opcionalmente fluorado.

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



en el que

$R^{5'}$ es $-\text{CF}_3$, $-(\text{alquilo de } C_{1-4})$, $-(\text{cicloalquilo de } C_{1-6})$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{OR}$, $-(\text{alquilo de } C_{0-3})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NR}_2$, o $-\text{NRCOR}'$, en el que el cicloalquilo está opcionalmente fluorado;

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

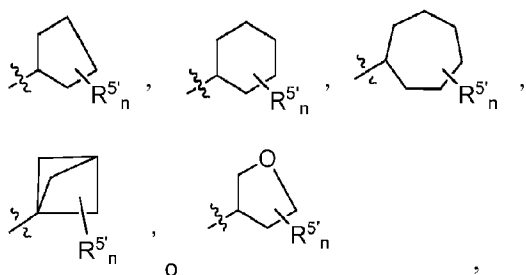
cada R es independientemente H o alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo está opcionalmente fluorado;

cada R' es independientemente alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo está opcionalmente fluorado; y

n es 0-2.

En algunas de dichas realizaciones, R^{5'} es metilo, etilo, isopropilo, -ciclopropilo, -CF₃, -CH₂OH, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, o -NHC(O)CH₂CH₃. En algunas realizaciones, R^{6'} es H o -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, o -C(O)CH₂CH(CH₃)₂.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IB), R⁴ es alquilo de C₁₋₈ sustituido o no sustituido,



en el que

R^{5'} es halógeno, -(alquilo de C₁₋₄), -(alquilo de C₀₋₃)OR, -(alquilo de C₀₋₃)C(O)NR₂, -NR₂ o -NRCOR';

cada R es independientemente H o alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo está opcionalmente fluorado;

cada R' es independientemente alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo está opcionalmente fluorado; y

n es 0-2.

En algunas de tales realizaciones, R^{5'} es F, metilo, etilo, isopropilo, -CH₂OH, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH(CH₃)C(O)NH₂, -CH(CH₃)C(O)NHCH₃, -CH(CH₃)C(O)N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂C(O)NH₂, -C(CH₃)₂C(O)NHCH₃, -C(CH₃)₂C(O)N(CH₃)₂, -NH(CH₃), -NHC(O)CH₃ o -NHC(O)CH₂CH₃. En algunas realizaciones, R^{5'} es F, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -NH(CH₃), -NHC(O)CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂C(O)N(CH₃)₂.

En algunas realizaciones, en las que R⁴ es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, R³ es un cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, -CF₃, -(alquilo de C₁₋₄), -(cicloalquilo de C₁₋₆), -NR₂, -(alquilo de C₀₋₃)OR, -(alquilo de C₀₋₃)OR', -NRC(O)R', -C(O)R', -C(O)NR₂, -C(O)OR' o -NRS(O)₂R', en los que cada R es independientemente H, o alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, cada R' es independientemente alquilo de C₁₋₄, en el que el alquilo está opcionalmente fluorado, y cada R'' es independientemente un cicloalquilo de C₁₋₆, en el que el cicloalquilo está opcionalmente fluorado.

Realizaciones adicionales proporcionadas en esta memoria incluyen combinaciones de una o más de las realizaciones particulares arriba recogidas.

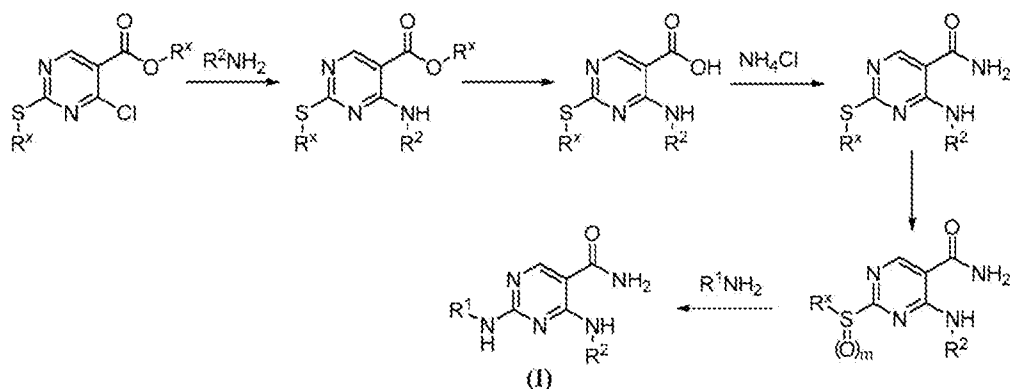
Los compuestos representativos de fórmula (IB) se exponen en la Tabla 3 de referencia.

Los compuestos de diaminopirimidina expuestos en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3 se ensayaron en los ensayos de inhibidores de JNK descritos aquí, y se encontró que tenían actividad como inhibidores de JNK. En una realización, el compuesto de diaminopirimidina de la invención a una concentración de 10 μM inhibe JNK1 en al menos alrededor de un 50 % o más.

MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS DE DIAMINOPIRIMIDINA

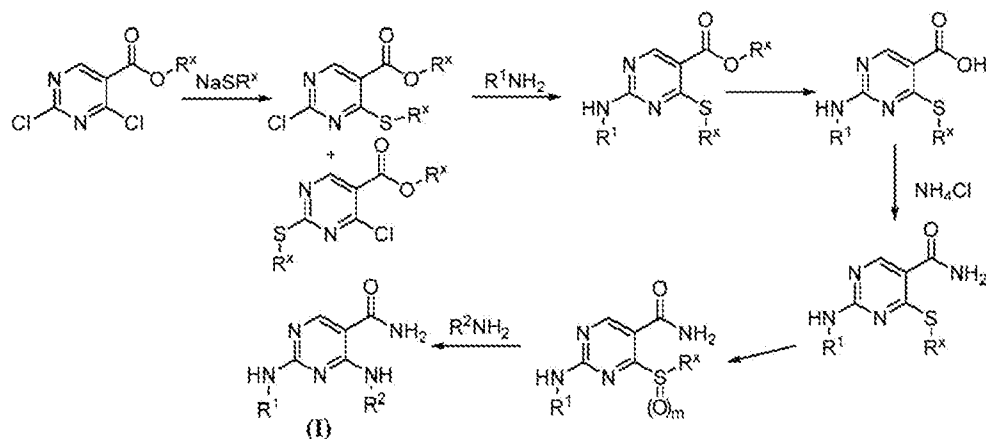
La sección "MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS DE DIAMINOPIRIMIDINA" se divulga pero no se reivindica.

Los compuestos de diaminopirimidina se pueden preparar usando síntesis orgánicas convencionales y materiales de partida disponibles en el mercado. A modo de ejemplo y sin limitación, los compuestos de diaminopirimidina de fórmula (I) se pueden preparar como se describe en los Esquemas 1 a 9 que se muestran a continuación, así como en los ejemplos expuestos aquí. Cabe señalar que un experto en la técnica sabría cómo modificar los procedimientos recogidos en los esquemas y ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados.



Esquema 1

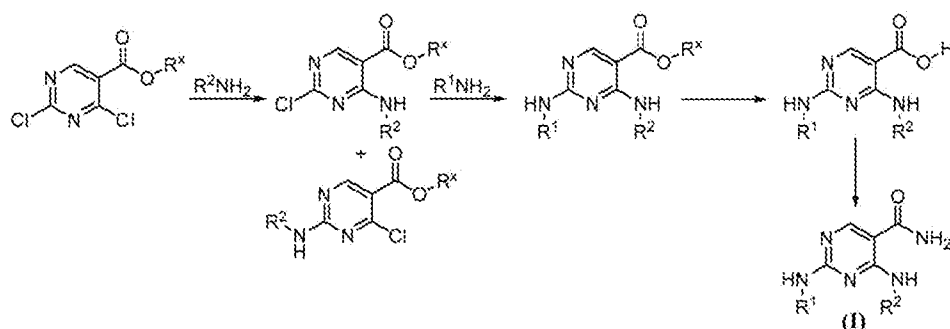
Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (I), en los que R^1 y R^2 son como se definen aquí, se pueden preparar a partir de un éster de 4-cloro-2-alkil-2-pirimidinocarboxilato apropiadamente derivatizado (en el que cada R^x es independientemente un alquilo de C_{1-2}), mediante tratamiento con R^2NH_2 a temperatura elevada (por ejemplo, 60-80°C) en un disolvente 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-diazabicyclo[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 mediante tratamiento con una base acuosa, tal como por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio acuosos, en un codisolvente tal como etanol, metanol, isopropanol, THF o dioxano. La formación de amida se logra mediante 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 clorofórmato de etilo), en un disolvente 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 del resto alquiltiol se logra mediante tratamiento en un disolvente 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-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina. La mezcla resultante de sulfona ($m = 1$) y sulfóxido ($m = 2$) se trata a temperatura elevada (por ejemplo, 80-100°C) con R^1NH_2 en un disolvente (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-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, para proporcionar los compuestos de fórmula (I).



Esquema 2

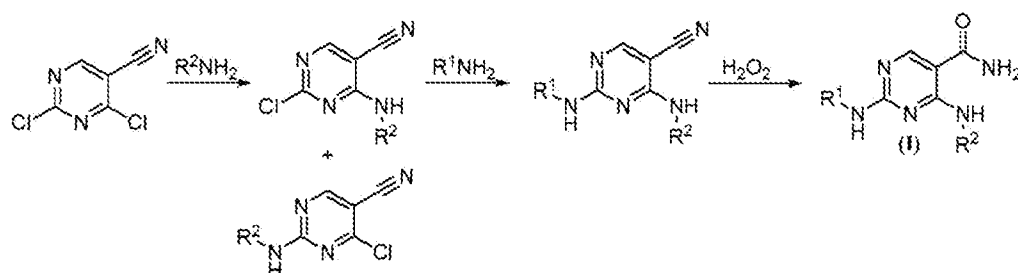
Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2 (en el que R^1 , R^2 y R^x son como se definen anteriormente). El tratamiento de un éster alquílico de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato con $NaSR^x$ en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF, DCM o dioxano) en presencia de un catalizador (por ejemplo, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio), bajo enfriamiento (por ejemplo, a -10°C), da una mezcla de derivados de tialquilo. El tratamiento posterior con R^1NH_2 a temperatura elevada (por ejemplo, 80°C) en un disolvente 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-diazabicyclo[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, el acoplamiento con NH_4Cl y la oxidación como se indicó anteriormente, proporciona una mezcla de derivados de sulfona ($m = 1$) y sulfóxido ($m = 2$), que, tras el tratamiento con R^2NH_2 en un disolvente (tal como dioxano, NMP, DMF, DMSO, THF o agua), en presencia de una base orgánica (tal como DIEA, TEA, 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o N-metilmorfolina), a temperatura elevada (por ejemplo, 80 - 110°C), proporciona los compuestos de fórmula (I).



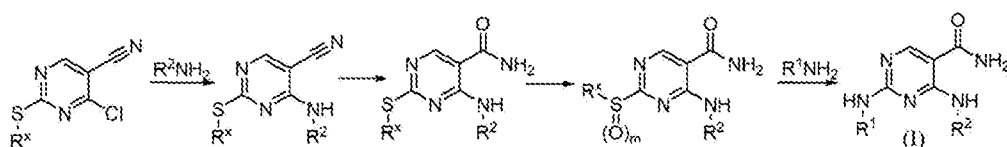
Esquema 3

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3. El tratamiento del éster alquílico de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato con R²NH₂ en un disolvente (por ejemplo, éter etílico, THF, DCM, tolueno o metil tert-butil éter) en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio) a baja temperatura (por ejemplo, -70°C) proporciona la introducción de la cadena lateral R². La separación de la mezcla de regioisómeros y la hidrogenación del cloro restante en una muestra permite la asignación regiomérica de la incorporación de la cadena lateral R². Después, el compuesto regioisómero deseado se derivatiza adicionalmente. El tratamiento posterior con R¹NH₂ en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF, NMP, DMF, DMSO, dioxano, etanol, metanol o isopropanol) en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[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), proporciona la introducción de la cadena lateral R¹. La hidrólisis del éster alquílico y el acoplamiento con NH₄Cl, como antes, proporciona los compuestos de fórmula (I).



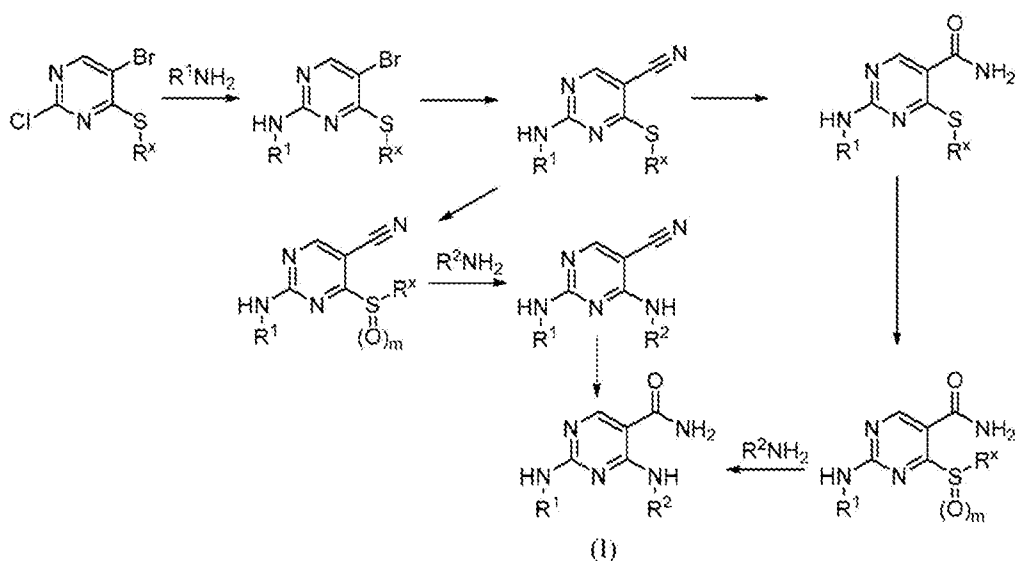
Esquema 4

En el Esquema 4 se muestra un método alternativo a la síntesis de compuestos de fórmula (I). El tratamiento de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo con R²NH₂ en un disolvente orgánico (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol o THF) en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio) a baja temperatura (por ejemplo, -60°C) proporciona la introducción de la cadena lateral R². Como antes, la hidrogenación del cloro restante permite la asignación regiomérica de la incorporación de R². El tratamiento posterior con R¹NH₂ en un disolvente 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-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, DIEA o TEA) a temperatura elevada (por ejemplo, 120°C) proporciona la introducción de la cadena lateral R¹ (proporcionando en algunos casos, cuando R¹ = R³ y R² = R⁴, compuestos de fórmula (IB)). La conversión del resto nitrilo con, por ejemplo, peróxido catalítico, en presencia de una base acuosa fuerte, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un disolvente, tal como, por ejemplo, DMSO, NMP, DMF, etanol o metanol, proporciona los compuestos de fórmula (I).



Esquema 5

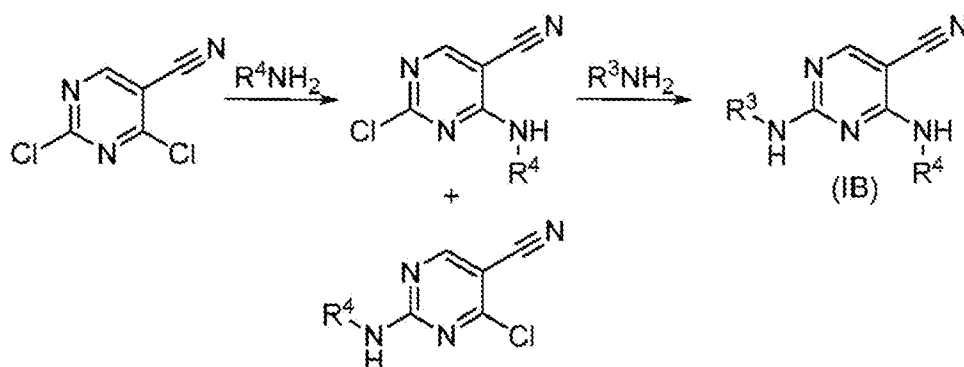
En el Esquema 5 se muestra aún otro método para la síntesis de compuestos de fórmula (I). El tratamiento de 4-cloro-2-(alquiltio)pirimidin-5-carbonitrilo con R^1NH_2 en un disolvente orgánico (por ejemplo, n-butanol, NMP, DMF, DMSO, dioxano o etanol) en presencia de una base (tal como, por ejemplo, DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[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 en la amida, por ejemplo, mediante tratamiento con peróxido (H_2O_2), en un disolvente (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-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina, en un disolvente tal como DCM, NMP, DMF o DMA), proporciona la mezcla de sulfona ($m=1$) y sulfóxido ($m=2$) como antes, que se puede tratar con R^2NH_2 en un disolvente tal como (dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF o n-butanol) en la presencia de una base (tal como DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o N-metilmorfolina), opcionalmente a temperatura elevada (por ejemplo, entre temperatura ambiente y 130 °C), para proporcionar compuestos de fórmula (I).



Esquema 6

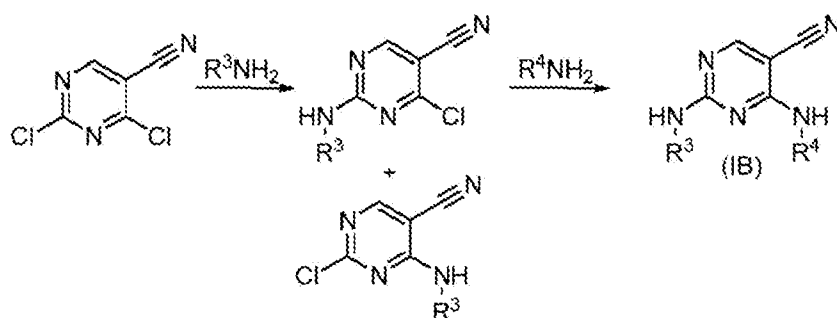
También se pueden obtener compuestos de fórmula (I) como se muestra en el Esquema 6. El tratamiento de 5-bromo-2-(alquiltio)pirimidina con R^1NH_2 en un disolvente orgánico (por ejemplo, n-butanol, NMP, DMF, DMSO, dioxano o etanol) en presencia de una base (tal como, por ejemplo, DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo-[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 del resto carbonitrilo se logra mediante tratamiento con zinc y dicianozinc en un disolvente (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 al resto amida mediante tratamiento con peróxido, seguido de oxidación a sulfona/sulfóxido, y tratamiento con R^2NH_2 proporciona los compuestos de fórmula (I). Como alternativa, el resto alquiltio se oxida primero, seguido de la introducción de la cadena lateral R^2 (proporcionando en algunos casos, cuando $R^1 = R^3$ y $R^2 = R^4$, compuestos de fórmula (IB)) y la conversión al resto amida proporciona compuestos de fórmula (I).

Como alternativa, los compuestos de diaminopirimidina de fórmula (IB), en los que R^3 y R^4 son como se definen aquí, se pueden preparar como se describe en los Esquemas 7, 8 y 9 mostrados a continuación, así como en los ejemplos expuestos aquí. Cabe señalar que un experto en la técnica sabría cómo modificar los procedimientos expuestos en los esquemas y ejemplos ilustrativos para llegar al producto deseado.



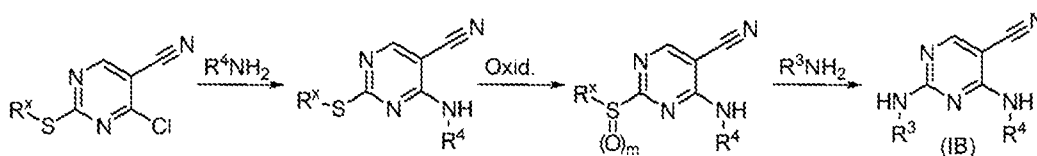
Esquema 7

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



Esquema 8

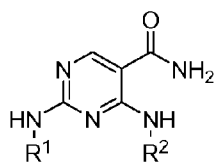
Como alternativa, primero se introduce el sustituyente R^3 , seguido de la introducción del sustituyente R^4 esencialmente por los mismos métodos, como se muestra en el Esquema 8. En algunas realizaciones, el acoplamiento con R^4NH_2 se realiza a una temperatura entre temperatura ambiente y 110 °C.



Esquema 9

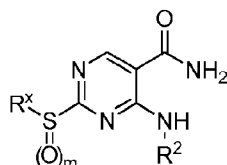
En un tercer enfoque, los compuestos de fórmula (IB) se pueden preparar a partir de un 4-cloro-2-alkilthiopirimidin-carbonitrilo apropiadamente derivatizado (en el que cada R^x es independientemente un alquilo de C_{1-2}), mediante tratamiento con R^4NH_2 a temperatura elevada (por ejemplo, 50 °C - 90 °C) en un disolvente orgánico (por ejemplo, n-butanol, NMP, DMF, DMSO o dioxano), en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio). La oxidación del resto alquilthiol se logra mediante tratamiento en un disolvente orgánico (tal como, por ejemplo, DCM, NMP, DMF o DMA) con un oxidante tal como mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno o 3-fenil-2-(fenilsulfonilo)-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 disolvente (tal como, por ejemplo, dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF o n-butanol) en presencia de una base orgánica, tal como DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, para proporcionar los compuestos de fórmula (IB).

En un aspecto, en esta memoria se proporcionan métodos para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I)

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia),

con R¹NH₂ en un disolvente, en presencia de una base orgánica,

en la que:

R¹ es alquilo de C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, siempre que R¹ no sea 1-aminociclohexilo;

R² es alquilo de C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo saturado sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido;

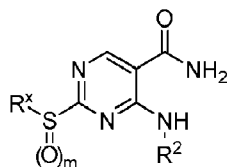
R^x es un alquilo de C₁₋₂; y

m es 1 o 2.

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

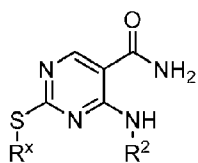
En una realización, el disolvente es dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF o agua. En otra, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o N-metilmorfolina. En algunas realizaciones, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 80°C a alrededor de 100°C.

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



(Ia),

comprendiendo los métodos oxidar un compuesto de fórmula (Ib)

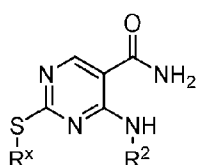


(Ib),

en un disolvente mediante tratamiento con un oxidante seleccionado entre mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno o 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina.

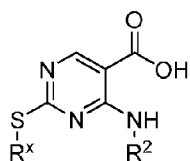
En una realización, el disolvente es acetona, DCM, NMP, DMF o cloroformo. En algunas realizaciones, el método se realiza a una temperatura entre alrededor de 0 °C y alrededor de 20 °C.

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



(Ib),

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ic)

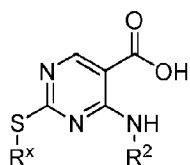


(Ic),

con NH₄Cl en presencia de un agente de acoplamiento y una base, en un disolvente.

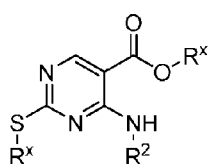
En algunas realizaciones, el disolvente es NMP, DMF, DMSO, dioxano, THF, DCM o cloroformo. En otras, el agente de acoplamiento es HATU, CDI, HBTU, EDC/HOBt o clorofórmio de etilo, y la base es DIEA, TEA o carbonato de potasio.

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



(Ic),

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Id)

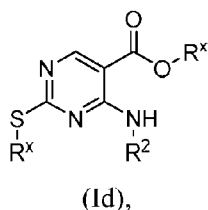


(Id),

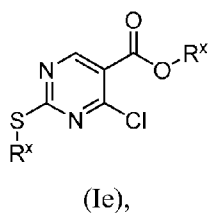
con una base acuosa, en un cosolvente.

En algunas realizaciones, la base acuosa es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio acuosos. En otras realizaciones, el codisolvente es etanol, metanol, isopropanol, THF o dioxano.

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



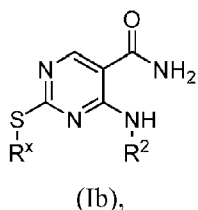
5 comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ie)



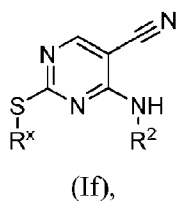
10 con R²NH₂ en un disolvente orgánico, en presencia de una base.

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

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



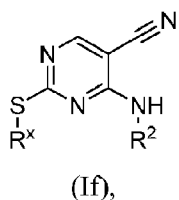
20 comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (If)



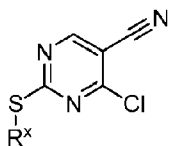
25 con peróxido, en presencia de una base, en un disolvente.

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

30 En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Ig)



comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Ig)

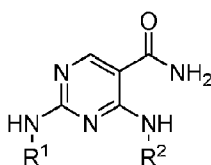


(Ig)

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

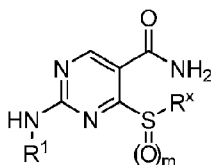
En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es n-butanol, NMP, DMF, DMSO, dioxano o etanol. En otras, la base es DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas realizaciones,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

Se proporcionan además métodos para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I)

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IIa)



(IIa),

con R^2NH_2 en un disolvente orgánico, en presencia de una base orgánica, en la que:

R^1 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, siempre que R^1 no sea 1-aminociclohexilo;

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

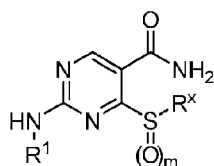
R^x es un alquilo de C_{1-2} ;

m es 1 o 2.

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

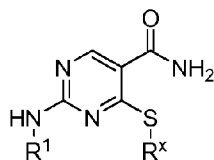
En una realización, el disolvente es dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF o agua. En otra, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o N-metilmorfolina. En algunas realizaciones, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 80 °C a alrededor de 110 °C.

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



(IIa),

- 5 comprendiendo los métodos oxidar un compuesto de fórmula (IIb)

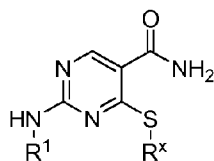


(IIb),

- 10 en un disolvente mediante tratamiento con un oxidante seleccionado entre mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno o 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina.

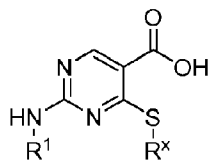
En una realización, el disolvente es acetona, DCM, NMP, DMF o cloroformo. En algunas realizaciones, la oxidación se realiza a baja temperatura, por ejemplo, a alrededor de 0 °C.

- 15 En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (IIb):



(IIb),

- 20 comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IIc)

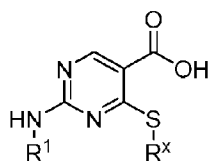


(IIc),

con NH₄Cl en presencia de un agente de acoplamiento y una base en un disolvente.

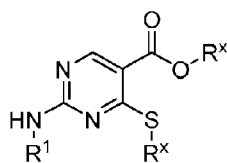
- 25 En algunas realizaciones, el disolvente es NMP, DMF, DMSO, dioxano, THF, DCM o cloroformo. En otras, el agente de acoplamiento es HATU, CDI, HBTU, EDC/HOBt o cloroformiato de etilo, y la base es DIEA, TEA o carbonato de potasio.

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



(IIc),

- 30 comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IId)

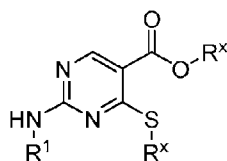


(IIId),

con una base acuosa en un cosolvente.

- 5 En algunas realizaciones, la base acuosa es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio acuosos. En otras realizaciones, el codisolvente es etanol, metanol, isopropanol, THF o dioxano.

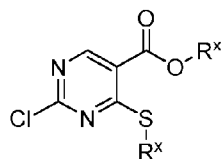
En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (IIId)



(IIId),

10

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IIe)



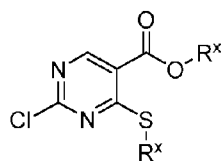
(IIe),

15

con R¹NH₂ en un disolvente orgánico en presencia de una base orgánica.

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

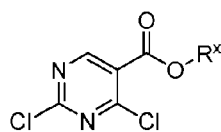
En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (IIe)



(IIc),

25

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IIf)



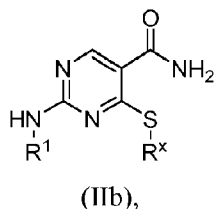
(IIf),

30

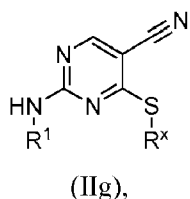
con NaSRˣ en un disolvente orgánico en presencia de un catalizador.

En una realización, el disolvente es THF, DCM o dioxano. En una realización, el catalizador es cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio. En algunas realizaciones, el contacto se realiza bajo enfriamiento, por ejemplo, alrededor de -10°C.

- 5 En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (IIb):



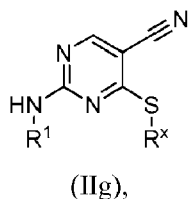
- 10 comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IIg)



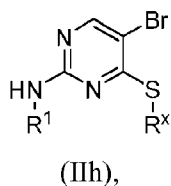
con peróxido, en presencia de una base, en un disolvente.

- 15 En algunas realizaciones, el disolvente es DMSO, NMP, DMF, etanol o metanol. En otras, la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

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



- 20 comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IIh)

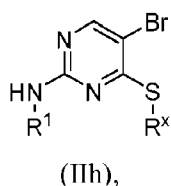


- 25 con zinc y dicianozinc, en presencia de un catalizador, en un disolvente.

En algunas realizaciones, el catalizador es Pd(0). En algunas realizaciones, el disolvente 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

- 30 alrededor de 100 °C.

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



- 35 comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (III)

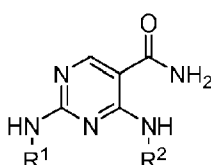


(Ii)

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

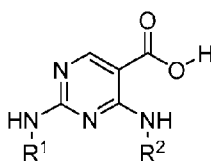
En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es n-butanol, NMP, DMF, DMSO, dioxano o etanol. En otras, la base es DIEA, TEA, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas realizaciones,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

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



(I)

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IIIa)



(IIIa),

con NH_4Cl en presencia de un agente de acoplamiento y una base, en un disolvente, en la que

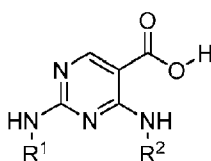
R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, siempre que R^1 no sea 1-aminociclohexilo; y

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

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

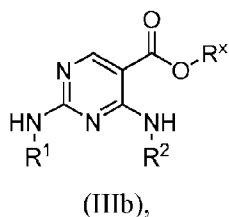
En algunas realizaciones, el disolvente es NMP, DMF, DMSO, dioxano, THF, DCM o cloroformo. En otras, el agente de acoplamiento es HATU, CDI, HBTU, EDC/HOBt o cloroformiato de etilo, y la base es DIEA, TEA o carbonato de potasio.

En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (IIIa):



(IIIa),

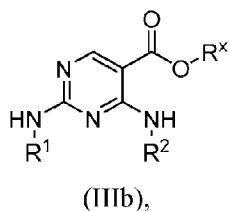
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IIIb)



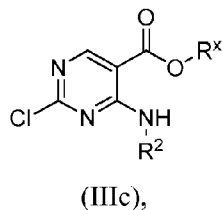
con una base acuosa, en un codisolvente, en la que R^x es un alquilo de C_{1-2} .

En algunas realizaciones, la base acuosa es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio acuosos. En otras realizaciones, el codisolvente es etanol, metanol, isopropanol, THF o dioxano.

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



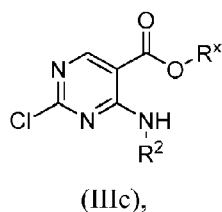
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IIIc)



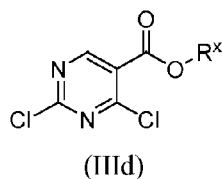
con R^1NH_2 , en presencia de una base orgánica, en un disolvente orgánico.

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

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



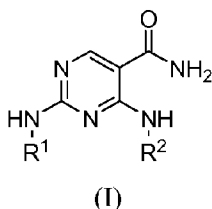
comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IIId)



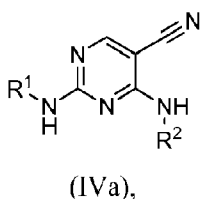
con R^2NH_2 , en presencia de una base orgánica en un disolvente.

En algunas realizaciones, el disolvente es éter etílico, THF, DCM, tolueno o metil tert-butil éter. En otras, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas realizaciones, el contacto se realiza a baja temperatura, por ejemplo, alrededor de -70°C .

5 También se proporcionan métodos para preparar un compuesto de fórmula (I):



10 comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IVa)



con peróxido catalítico, en presencia de una base acuosa fuerte, en un disolvente, en la que:

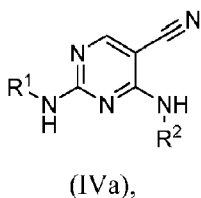
15 R^1 es alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, siempre que R^1 no sea 1-aminociclohexilo; y

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

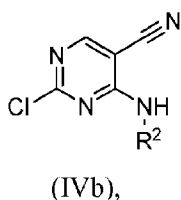
En una realización, el compuesto de fórmula (I) no es 2-(2-aminoetilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carboxamida; 2-(2-aminopropilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida; 2-(2-amino-2-oxoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida; 2-(2-aminoetilamino)-4-(ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida;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

30 En algunas realizaciones, el disolvente 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 de tales realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (IVa):



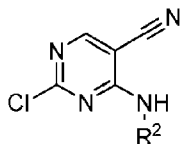
35 comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IVb)



40 con $R^1\text{NH}_2$, en presencia de una base, en un disolvente orgánico.

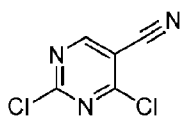
En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es 1-butanol, THF, NMP, DMF, DMSO, dioxano, etanol, metanol o isopropanol. En otras, la base es carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina,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

En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (IVb):



(IVb),

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IVc)

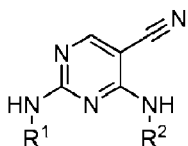


(IVc),

con R²NH₂, en presencia de una base, en un disolvente orgánico.

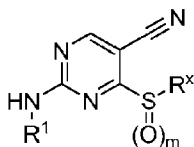
En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es etanol, metanol, isopropanol o THF. En otras, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas realizaciones, el contacto se realiza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

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



(IVa),

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (IVd)

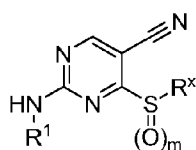


(IVd),

con R²NH₂, en presencia de una base, en un disolvente orgánico.

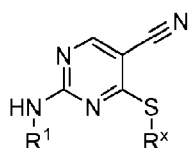
En algunas realizaciones, el disolvente orgánico es DCM, NMP, DMF o DMA. En otras, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o N-metilmorfolina. En algunas realizaciones, el contacto se realiza a una temperatura entre temperatura ambiente y alrededor de 130°C.

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



(IVd),

comprendiendo los métodos oxidar un compuesto de fórmula (IIg)

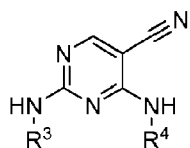


(IIg),

en un disolvente mediante tratamiento con un oxidante seleccionado entre mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno o 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina.

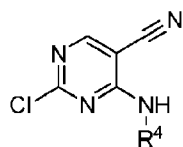
En una realización, el disolvente es DCM, NMP, DMF o DMA. En algunas realizaciones, la oxidación se realiza a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de temperatura ambiente.

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



(IB),

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Va)



(Va),

con R³NH₂, en presencia de una base, en un disolvente orgánico, en la que

R³ es alquilo de C₁-₈ 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

R⁴ es alquilo de C₁-₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

En una realización, el compuesto no es 4-(isopentilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; (2S,2'S)-2,2'-(5-cianopirimidin-2,4-diil)bis(azanodil)bis(4-metilpentanoato) de dimetilo; (2S,2'S)-2,2'-(5-cianopirimidin-2,4-diil)bis(azanodil)bis(3-metilbutanoato) de dietilo; 4-(cicloheptilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; 4-(4-metilciclohexilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; o 2-(3-(dietilamino)propilamino)-4-(4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo.

En algunas realizaciones, el disolvente 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-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, DIEA o TEA. En algunas realizaciones, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 50 °C a alrededor de 90 °C.

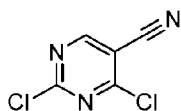
En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Va):



(Va),

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Vb)

5

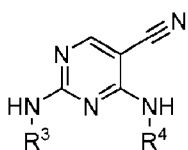


(Vb),

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

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

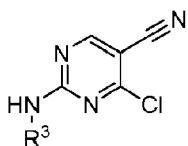
15 También se proporcionan métodos para preparar un compuesto de fórmula (IB)



(IB),

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (VIa)

20



(VIa),

con R^4NH_2 , en presencia de una base, en un disolvente orgánico, en la que

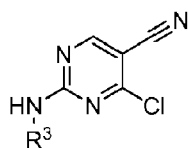
25 R^3 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, o alquil(heterociclilo no aromático) sustituido o no sustituido; y

30 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 realización, el compuesto no es 4-(isopentilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; (2S,2'S)-2,2'-(5-cianopirimidin-2,4-diil)bis(azanodil)bis(4-metilpentanoato) de dimetilo; (2S,2'S)-2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bis(azanodil)bis(3-metilbutanoato) de dietilo; 4-(cicloheptilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; 4-(4-metilciclohexilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; o 2-(3-(dietilamino)propilamino)-4-(4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo.

En algunas realizaciones, el disolvente 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-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, DIEA o TEA. En algunas realizaciones, el contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 25 °C a alrededor de 110 °C.

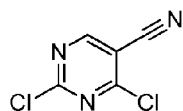
En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (VIa):



(VIa),

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (Vb)

5

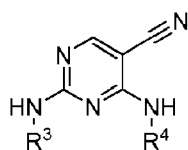


(Vb),

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

10 En algunas de dichas realizaciones, el disolvente orgánico es etanol, metanol, isopropanol o THF. En otras, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio. En algunas realizaciones, el contacto se realiza a baja temperatura, por ejemplo, de alrededor de $-70^\circ C$ a alrededor de $20^\circ C$.

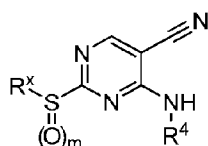
15 Se proporcionan métodos para preparar un compuesto de fórmula (IB)



(IB),

comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (VIIa)

20



(VIIa),

con R^3NH_2 , en presencia de una base, en un disolvente orgánico, en la que

25 R^3 es alquilo 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;

30 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 o 2.

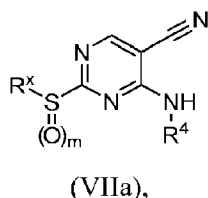
35

En una realización, el compuesto no es 4-(isopentilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; (2S,2'S)-2,2'-(5-cianopirimidin-2,4-diil)bis(azanodil)bis(4-metilpentanoato) de dimetilo; (2S,2'S)-2,2'-(5-cianopirimidina-2,4-diil)bis(azanodil)bis(3-metilbutanoato) de dietilo; 4-(cicloheptilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; 4-(4-metilciclohexilamino)-2-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propilamino)pirimidin-5-carbonitrilo; o 2-(3-(dietilamino)propilamino)-4-(4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo.

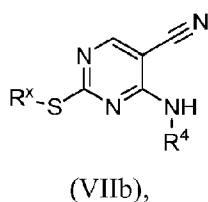
40

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

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



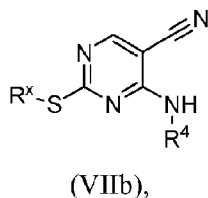
10 comprendiendo los métodos oxidar un compuesto de fórmula (VIIb)



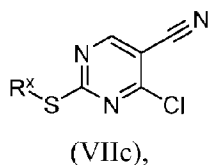
15 en un disolvente mediante tratamiento con un oxidante seleccionado entre mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno o 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina.

En una realización, el disolvente es DCM, NMP, DMF o DMA. En algunas realizaciones, la oxidación se realiza a baja temperatura, por ejemplo, alrededor de 0 °C.

20 En algunas realizaciones, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (VIIb)



comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (VIIc)



25 con R⁴NH₂ en un disolvente orgánico, en presencia de una base.

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

MÉTODOS DE USO

35 Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico). Los compuestos de diaminopirimidina tienen utilidad como productos farmacéuticos para tratar, prevenir o mejorar afecciones en animales o seres humanos. Además, los compuestos de diaminopirimidina son activos contra proteínas cinasas, particularmente, JNK1 y/o JNK2. Por consiguiente, se proporcionan aquí muchos usos de los compuestos de diaminopirimidina, incluyendo

40 el tratamiento o la prevención de las enfermedades que se exponen más abajo. Los métodos proporcionados aquí

comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de diaminopirimidina a un sujeto que los necesite.

5 En un aspecto, se proporcionan aquí métodos para inhibir una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa, que comprenden poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto de diaminopirimidina. En una realización, la cinasa 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.

10 En otro aspecto, se proporcionan aquí métodos para tratar o prevenir trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular, y fibrosis hepática coincidente con ingestión crónica o repetida de alcohol (hepatitis alcohólica), con infección (por ejemplo, infección viral tal como VHC), con trasplante de hígado, o con lesión hepática inducida por fármacos (por ejemplo, toxicidad por paracetamol), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de diaminopirimidina. En algunos de tales aspectos, se proporcionan aquí
15 métodos para tratar o prevenir la diabetes o el síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, tales como esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis (es decir, hígado graso), cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, y hepatitis, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de diaminopirimidina.

20 En otro aspecto, se proporcionan aquí métodos para tratar o prevenir uno o más trastornos seleccionados de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía crónica por aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de diaminopirimidina. En algunas de tales realizaciones, el lupus es lupus eritematoso (tal como lupus eritematoso discoide o lupus eritematoso cutáneo) o lupus sistémico.

25 En otro aspecto, se proporcionan aquí métodos para tratar o prevenir afecciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de JNK1 y/o JNK2, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de diaminopirimidina. Ejemplos de tales afecciones incluyen artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis; asma, bronquitis; rinitis alérgica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis quística; enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome del intestino irritable; colitis mucosa; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; enfermedad de Huntington; hepatitis; pancreatitis; nefritis; esclerosis múltiple; lupus eritematoso; diabetes de tipo II; obesidad; aterosclerosis; reestenosis después de angioplastia; hipertrofia del ventrículo izquierdo; infarto de miocardio; accidente cerebrovascular; daños isquémicos del corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo y cerebro; rechazo agudo o crónico de trasplante de órganos; conservación del órgano para trasplante; insuficiencia orgánica o pérdida de
35 una extremidad (por ejemplo, incluyendo, pero sin limitarse a, la resultante de una lesión por isquemia-reperusión, un traumatismo, una lesión corporal grave, un accidente automovilístico, una lesión por aplastamiento, o un fallo de un trasplante); enfermedad de injerto frente a hospedante; choque endotóxico; fallo multiorgánico; soriasis; quemadura por exposición al fuego, a productos químicos o a radiación; eccema; dermatitis; injerto de piel; isquemia; afecciones isquémicas asociadas con cirugía o lesión traumática (por ejemplo, accidente automovilístico, herida de bala o aplastamiento de una extremidad); epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; respuesta inmunológica a una infección bacteriana o viral; caquexia; enfermedades angiogénicas y proliferativas; tumor sólido; y cánceres de una variedad de tejidos tales como colon, recto, próstata, hígado, pulmón, bronquios, páncreas, cerebro, cabeza, cuello, estómago, piel, riñón, cuello uterino, sangre, laringe, esófago, boca, faringe, vejiga urinaria, ovario o útero.

45 **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN**

Los compuestos de diaminopirimidina se pueden administrar a un sujeto por vía oral, tópica o parenteral en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvos, trociscos, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, ungüentos, geles, aerosoles, disoluciones y emulsiones. Las formulaciones adecuadas se pueden preparar mediante métodos comúnmente empleados usando
50 aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, tales como un excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato cálcico o carbonato cálcico), un aglutinante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un disgregante (por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato de sodio), un agente aromatizante (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (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 cera base (por ejemplo, manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol). La cantidad eficaz de los compuestos de diaminopirimidina en la composición farmacéutica puede estar en un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, alrededor de 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto, en dosificación unitaria para administración tanto oral como parenteral.

65 La dosis de un compuesto de diaminopirimidina que se va a administrar a un sujeto es bastante variable, y puede estar sujeta al criterio de un profesional sanitario. En general, los compuestos de diaminopirimidina se pueden administrar de

una a cuatro veces al día en una dosis de alrededor de 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto, pero la dosis anterior se puede variar adecuadamente dependiendo de la edad, peso corporal y condición médica del sujeto y el tipo de administración. En una realización, la dosis es alrededor de 0,01 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto, alrededor de 0,05 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto, alrededor de 0,1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto, o alrededor de 0,25 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 0,5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una realización, se administra una dosis por día. En cualquier caso dado, la cantidad del compuesto de diaminopirimidina administrada dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación usada y la vía de administración. En una realización, la aplicación de una concentración tópica proporciona exposiciones intracelulares o concentraciones de alrededor de 0,01-10 μ M.

En otra realización, se proporcionan aquí métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno, que comprenden la administración de alrededor de 0,375 mg/día a alrededor de 750 mg/día, alrededor de 0,75 mg/día a alrededor de 375 mg/día, alrededor de 3,75 mg/día a alrededor de 75 mg/día, alrededor de 7,5 mg/día a alrededor de 55 mg/día, o alrededor de 18 mg/día a alrededor de 37 mg/día de un compuesto de diaminopirimidina a un sujeto que lo necesite.

En otra realización, se proporcionan aquí métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno, que comprenden la administración de alrededor de 1 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 10 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 100 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 400 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 600 mg/día a alrededor de 1200 mg/día, alrededor de 400 mg/día a alrededor de 800 mg/día, o alrededor de 600 mg/día a alrededor de 800 mg/día de un compuesto de diaminopirimidina a un sujeto que lo necesite. En una realización particular, los métodos descritos aquí comprenden la administración de 400 mg/día, 600 mg/día u 800 mg/día de un compuesto de diaminopirimidina a un sujeto que lo necesite.

En otra realización, se proporcionan aquí formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre alrededor de 1 mg y alrededor de 200 mg, alrededor de 35 mg y alrededor de 1400 mg, alrededor de 125 mg y alrededor de 1000 mg, alrededor de 250 mg y alrededor de 1000 mg, o alrededor de 500 mg y alrededor de 1000 mg de un compuesto de diaminopirimidina.

En una realización particular, se proporcionan aquí formulaciones de dosificación unitaria que comprenden alrededor de 100 mg o 400 mg de un compuesto de diaminopirimidina.

En otra realización, se proporcionan aquí 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, dos, tres, cuatro o más veces al día. En una realización particular, se administran dosis de 600 mg o menos como una dosis una vez al día, y se administran dosis de más de 600 mg dos veces al día en una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria total.

Un compuesto de diaminopirimidina se puede administrar por vía oral por razones de conveniencia. En una realización, cuando se administra por vía oral, un compuesto de diaminopirimidina se administra con una comida y agua. En otra realización, el compuesto de diaminopirimidina se dispersa en agua o zumo (por ejemplo, zumo de manzana o zumo de naranja), y se administra por vía oral como una suspensión.

El compuesto de diaminopirimidina también se puede administrar por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosa, inhalatoria o tópica en los oídos, la nariz, los ojos o la piel. El modo de administración se deja a discreción del médico, y puede depender en parte del sitio de la afección médica.

En una realización, aquí se proporcionan cápsulas que contienen un compuesto de diaminopirimidina sin un portador, excipiente o vehículo adicional.

En otra realización, se proporcionan aquí composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de diaminopirimidina y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. En una realización, la composición es una composición farmacéutica.

Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones se pueden formular para que contengan una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de administración, que puede ser un solo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido. En una realización, las soluciones se preparan a partir de sales hidrosolubles tales como la sal de tipo hidrocloreto. En general, todas las composiciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas se pueden preparar mezclando un compuesto de diaminopirimidina con un portador o diluyente adecuado, y llenando las cápsulas con la cantidad adecuada de la mezcla.

Los portadores y diluyentes habituales incluyen, pero no se limitan a, sustancias inertes en polvo tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares, tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.

5 Los comprimidos se pueden preparar por compresión directa, por granulación en húmedo o por granulación en seco. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro sódico y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares, tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, que incluyen goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes.

15 Podría ser necesario un lubricante en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se peguen al colorante. El lubricante se puede elegir entre sólidos resbaladizos, tales como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se humedecen para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, se pueden utilizar almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir con azúcar como saborizante y sellador, o con agentes protectores que forman películas para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también se pueden formular como comprimidos masticables, por ejemplo, utilizando sustancias tales como manitol en la formulación.

25 Cuando se desea administrar un compuesto de diaminopirimidina como supositorio, se pueden usar bases típicas. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, que se puede modificar mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Las bases para supositorios miscibles con agua que comprenden, en particular, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares tienen un amplio uso.

30 El efecto del compuesto de diaminopirimidina puede retrasarse o prolongarse mediante una formulación adecuada. Por ejemplo, se puede preparar un pelete lentamente soluble del compuesto de diaminopirimidina e incorporarlo en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye obtener peletes con diferentes velocidades de disolución y llenar cápsulas con una mezcla de los peletes. Los comprimidos o cápsulas se pueden recubrir con una película que resista la disolución durante un período de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción prolongada, disolviendo o suspendiendo el compuesto de diaminopirimidina en vehículos oleosos o emulsionados que le permitan dispersarse lentamente en el suero.

EJEMPLOS

40 Los siguientes Ejemplos se presentan a modo de ilustración, no de limitación. Los compuestos se nombran usando la herramienta de generación automática de nombres proporcionada en Chemdraw Ultra 9.0 (Cambridgesoft), que 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 recogidos en los ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados.

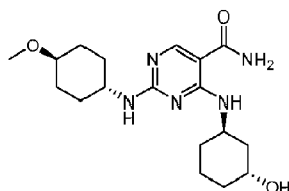
Abreviaturas utilizadas:

DCM	Diclorometano
DEA	Diethylamina
DIEA	N,N-diisopropyletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	Hidrocloreto de etil-(N',N'-dimetilamino)propilcarbodiimida
ESI	Ionización por electropulverización
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HTRF	Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo

LCMS	Espectrometría de masas por cromatografía líquida
mCPBA	Ácido metacloroperoxibenzoico
MS	Espectrometría de masas
NMP	N-metilpirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
TBTU	Tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina

SÍNTESIS DE COMPUESTOS Los ejemplos 19-24, 36 y 43-45 no son parte de la invención.

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



4-Cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo. Se mezclaron 2,4-dicloro-pirimidin-5-carbonitrilo (1,2 g, 6,93 mmol) en etanol anhidro (10 ml) y (1r,4r)-4-metoxiciclohexanamina (893 mg, 6,93 mmol) en etanol anhidro (10 ml) -60°C, después se añadió gota a gota DIEA (1,34 g, 10,4 mmol). La mezcla se agitó a -60°C durante 1,5 h, y después a temperatura ambiente durante la noche. Las fracciones volátiles se eliminaron, 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% de metanol en DCM) para dar los 2 isómeros (identificados como se describe a continuación), a saber, 4-cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo (560 mg, 2,10 mmol, rendimiento 30%) como un sólido blanco, y 2-cloro-4-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (227 mg, 0,85 mmol, rendimiento 12 %) como un sólido blanco. MS(ESI): m/z 266,9 [M+1]⁺.

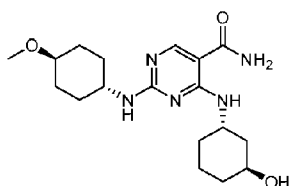
La identificación de los dos isómeros se logró mediante caracterización del intermedio deshalogenado. La deshalogenación de las dos fracciones se logró como sigue. 4-Cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (50 mg, 0,18 mmol) y níquel Raney en un codisolvente de THF (10 ml) y amoníaco 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 se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (10 % a 40 % de acetonitrilo + disolución de amoníaco al 0,005 %) para dar 5-(aminometil)-N-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)pirimidin-2-amina (25 mg, 0,10 mmol, rendimiento 58%). ¹H RMN (CDCl₃ 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)pirimidin-5-carbonitrilo (50 mg, 0,18 mmol) y níquel Raney en un codisolvente de THF (10 ml) y amoníaco 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 se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (10 % a 40 % de acetonitrilo + disolución de amoníaco al 0,005 %) para dar 5-(aminometil)-N-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)pirimidin-4-amina (30 mg, 0,12 mmol, rendimiento 66 %). ¹H RMN (CDCl₃ 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)pirimidin-5-carbonitrilo. Una mezcla de 4-cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-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-butanol anhidro (20 ml) se agitó a 120°C en nitrógeno durante 3 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 16 %-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo y 3,2 %-4,7 % de metanol en DCM) para dar 4-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo (140 mg, 0,40 mmol, rendimiento 46%) como un sólido blanco. MS(ESI): m/z 346,0 [M+1]⁺.

C. 4-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. Se disolvió 4-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (140 mg, 0,40 mmol) en DMSO (10 ml), y se añadieron diez gotas de disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio y diez gotas de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (30 %) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM-isopropanol (5:1). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 50 %-75 % de acetato de etilo en éter de petróleo y 4,76 %-9,1 % de metanol en DCM) para dar 4-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida (103 mg, 0,28 mmol, rendimiento 70 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆ 400 MHz): δ ppm 9,00 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,54 (s a, 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)pirimidin-5-carboxamida



15

1. **A. 4-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (236 mg, 0,88 mmol, síntesis descrita aquí), (1S,3S)-3-aminociclohexanol (209 mg, 1,33 mmol; preparado como se describe en Tetrahedron: Asymmetry 15: 2051-2056 (2004)) y carbonato de cesio (573 mg, 1,76 mmol) en *n*-butanol anhidro (20 ml) se agitó a 120 °C en nitrógeno durante 3 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 16 %-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo y 3,2 %-4,7 % de metanol en DCM) para dar 4-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo (140 mg, 0,40 mmol, rendimiento 46 %) como un sólido blanco. MS(ESI): *m/z* 346,1 [M+1]⁺.

20

25

2.

3.

30

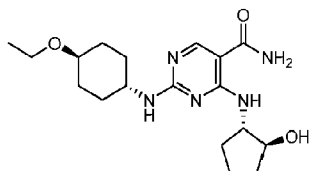
35

B. 4-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. Se disolvió 4-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (140 mg, 0,40 mmol) en DMSO (10 ml), y se añadieron diez gotas de disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio y diez gotas de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (30%) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM-isopropanol (5:1). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (eluyendo con 50 %-75 % de acetato de etilo en éter de petróleo y 4,76 %-9,1 % de metanol en DCM) para dar 4-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (102 mg, 0,28 mmol, rendimiento 70 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆ 400 MHz): δ ppm 9,01 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,56 (s a, 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]⁺.

4.

40

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



45

50

2.

3.

55

1. **A. (1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilcarbamato de tert-butilo.** A una suspensión de hidrocloreto de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (25 g, 217 mmol) en dioxano (200 ml) se añadió una disolución de hidróxido de sodio (8,7 g, 217 mmol) en agua (150 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (47 g, 270 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Cuando el material de partida se consumió, se eliminaron los volátiles, y el residuo se diluyó con agua. El sólido se recogió por filtración, y se secó para dar (1r,4r)-4-hidroxiciclohexilcarbamato de *tert*-butilo como un sólido blanco (33 g, 0,15 mol, rendimiento 92 %). ¹H RMN (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 tert-butilo. A una disolución de (1r,4r)-4-hidroxiciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (20 g, 93 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió hidruro de sodio (4 g, 100 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota a la mezcla una disolución de yodoetano (16 g, 102 mmol) en THF anhidro (50 ml)

a 0°C, y la mezcla resultante se calentó hasta 60 °C durante 15 h. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua con hielo (100 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con 5 % a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar (1*r*,4*r*)-4-etoxiciclohexilcarbamato de tert-butilo (3,7 g, 15 mmol, rendimiento 16 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 6,70 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,42 (c, *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).

4.

5. **C. Hidrocloruro de (1*r*,4*r*)-4-etoxiciclohexanamina.** Una disolución de (1*r*,4*r*)-4-etoxiciclohexilcarbamato de tert-butilo (3,7 g, 15 mmol) en disolución de hidrocloruro metanólico (2 M, 20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar hidrocloruro de (1*r*,4*r*)-4-etoxiciclohexanamina (2,7 g, rendimiento 100 %).

6.

7. **D. Hidrocloruro de (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentanol.** A una disolución de (1*S*,2*S*)-2-(benciloxi)ciclopentanamina (4,5 g, 22 mmol) y ácido clorhídrico (0,5 ml) en metanol (100 ml) se añadió paladio al 10 % en peso sobre carbón activado (500 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (40 psi) durante 24 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar hidrocloruro de (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentanol como un sólido blanco (2,14 g, 15 mmol, rendimiento 93 %).

8.

9. **E. 4-((1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,4 g, 6,0 mmol), hidrocloruro de (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentanol (0,7 g, 6,9 mmol) y DIEA (1,0 g) en etanol (20 ml) se calentó a 60 °C durante 15 h. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la disolución de reacción se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en éter de petróleo) para dar 4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,3 g, 4,37 mmol, rendimiento 73 %) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 298,5 [*M*+1]⁺.

10.

11. **F. Ácido 4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico.** A una disolución de 4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,3 g, 4,37 mmol) en etanol (15 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (15 ml, 2 N), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Cuando el material de partida se consumió, la mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa saturada de ácido cítrico. Los sólidos se recogieron mediante filtración, y se secaron para dar ácido 4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (1,0 g, 3,7 mmol, rendimiento 85 %) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 270,6 [*M*+1]⁺.

12.

13. **G. 4-((1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** La mezcla de ácido 4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-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 agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), y la mezcla acuosa se extrajo 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 a vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30-50 % en éter de petróleo) para dar 4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (800 mg, 2,98 mmol, rendimiento 81 %) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 269,4 [*M*+1]⁺.

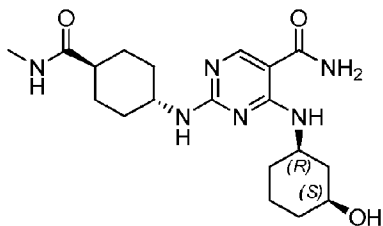
14.

15. **H. 4-((1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida.** A una mezcla de 4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (800 mg, 2,98 mmol) en acetona (10 ml) se añadió una disolución de peroximonosulfato de potasio (4,66 g, 7,45 mmol) en agua (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando el material de partida se consumió, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo 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 a vacío para dar 4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (700 mg, 2,3 mmol, rendimiento 78 %) como un sólido. MS (ESI): *m/z* 301,2 [*M*+1]⁺.

16.

17. **I. 2-((1*r*,4*S*)-4-Etoxiciclohexilamino)-4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida.** Una disolución de 4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (700 mg, 2,3 mmol), hidrocloruro de (1*r*,4*r*)-4-etoxiciclohexanamina (668 mg, 4,66 mmol) y DIEA (600 mg, 4,66 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La disolución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (acetónitrilo al 40-75 % + hidróxido de amonio al 0,05 % en agua, 7,5 min.) para dar 2-((1*r*,4*S*)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida (320 mg, 0,88 mmol, rendimiento 38 %, p.f. 126,0-126,6 °C) como un sólido. ¹H RMN (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 (c, *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]⁺.

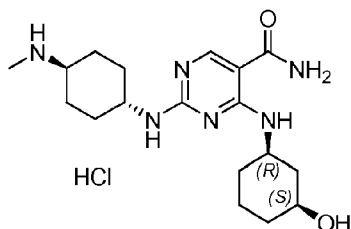
18.
Ejemplo 4: 4-((1R,3S)-3-Hidrox ciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(metilcarbamoil)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. 4-((1R,3S)-3-Hidrox ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo.** 4-Cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (4,38 g, 18,82 mmol) y (1S,3R)-3-aminociclohexanol (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 añadir DIEA (4,93 ml, 28,2 mmol) y calentar hasta 60°C. Después de 2 horas, la LCMS mostró que la masa de producto deseado era el pico dominante formado. La reacción se retiró del calor y se concentró. El material bruto se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (acetato de etilo al 20-100 % en hexano) para dar 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (5 g, 16,06 mmol, rendimiento 85 %) como una espuma blanca; MS (ESI) m/z 312,1 $[M+1]^+$
2. **B. Ácido 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico.** Se disolvió 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (5 g, 16,06 mmol) en etanol (50 ml) antes de añadir disolución de hidróxido de sodio (2 M en agua, 20 ml, 40,0 mmol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la LCMS muestra la masa de producto mayoritariamente deseado. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de una disolución acuosa saturada de ácido cítrico. El precipitado resultante se filtró y se secó para dar ácido 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (4,5 g, 15,88 mmol, rendimiento 99 %) como un sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,21 (s a., 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 $[M+1]^+$
3. **C. 4-((1R,3S)-3-Hidrox ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** Se disolvieron ácido 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (4,5 g, 15,88 mmol) y HATU (9,06 g, 23,82 mmol) en DMF (75 ml), y se dejó agitar durante 5 min a temperatura ambiente antes de añadir 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 de que la LCMS mostrara la masa de producto deseado como pico dominante, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio, filtrar y condensar. Después de secar, se obtuvo 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (4,19 g, 14,84 mmol, rendimiento 93 %) como un sólido blanquecino; MS (ESI) m/z 283,2 $[M+1]^+$
4. **D. 4-((1R,3S)-3-Hidrox ciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida.** Se suspendió 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (302 mg, 1,070 mmol) en DCM (10 ml) y acetona (10 ml). Después se añadió mCPBA (479 mg, 2,139 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, la LCMS mostró la masa de producto deseado como pico dominante. La reacción se detuvo mediante adición de 10 ml de disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 %. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó entonces con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Las capas acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo tres veces antes de combinar las capas orgánicas, de secar sobre sulfato de sodio, de filtrar y de condensar. Después de secar, se obtuvo 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (259 mg, 0,824 mmol, rendimiento 77 %) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 315,2 $[M+1]^+$
5. **E. (1R,4R)-4-Amino-N-metilciclohexanocarboxamida.** (1R,4R)-4-(metilcarbamoil)ciclohexilcarbamato de tert-butilo (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 h. Después de eso, el disolvente se redujo a vacío, el residuo se disolvió en acetonitrilo, y se cargó en una columna de extracción en fase sólida Phenomenex Strada-XC y se lavó con 300 ml de acetonitrilo. El compuesto deseado se liberó de la columna usando amoniaco 2 M en metanol. La disolución que contenía el compuesto deseado se redujo a vacío para proporcionar (1R,4R)-4-amino-N-metilciclohexanocarboxamida (0,230 g, 1,475 mmol, rendimiento 92 %); MS (ESI) m/z 157,0 $[M+1]^+$.
6. **F. 4-((1R,3S)-3-Hidrox ciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(metilcarbamoil)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** 4-((1R,3S)-3-Hidrox ciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (0,231 g, 0,736 mmol), (1R,4R)-4-amino-N-metilciclohexanocarboxamida (0,230 g, 1,472 mmol), DIEA (0,514 ml, 2,94 mmol) y DMSO (4 ml) se combinaron y se calentaron a 100 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, se cargó en una columna de gel de sílice, y se purificó

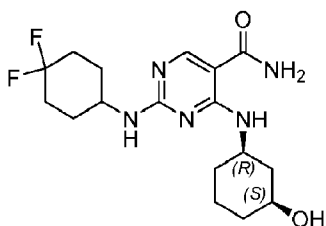
(0-15 % de metanol saturado con amoníaco en DCM) para proporcionar 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(metilcarbamoil)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,106 g, 0,271 mmol, rendimiento 36,9 %) como un polvo blanco; MS (ESI) m/z 391,2 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,10 (s a., 1H), 8,33 (s, 1H), 7,68 (s a., 1H), 6,92 - 7,29 (m, 3H), 4,67 (s a., 1H), 3,87 (s a., 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).

Ejemplo 12.
5: **Hidrocloruro de 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(metilamino)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida**



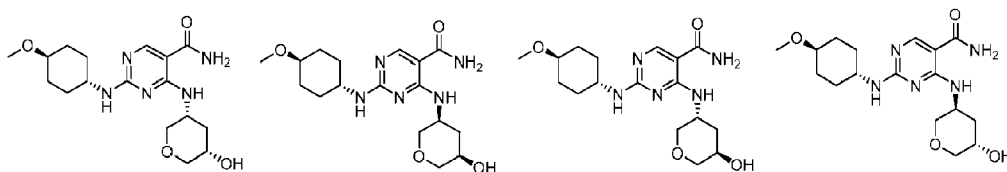
1. **A.** **(1R,4R)-4-(5-Carbamoil-4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)pirimidin-2-ilamino)ciclohexil(metil)carbamoil de tert-butilo.** 4-((1R,3S)-3-Hidrox ciclohexilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (0,397 g, 1,264 mmol; síntesis descrita aquí), (1R,4R)-4-aminociclohexil(metil)carbamoil de tert-butilo (0,577 g, 2,53 mmol), DIEA (0,883 ml, 5,05 mmol) y DMSO (4 ml) se combinaron y se calentaron a 100 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, se cargó en una columna de gel de sílice, y se purificó (0-15 % de metanol saturado con amoníaco en DCM) para proporcionar (1R,4r)-4-(5-carbamoil-4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)pirimidin-2-ilamino)ciclohexil(metil)carbamoil de tert-butilo (0,210 g, 0,455 mmol, rendimiento 36 %) como un polvo blanco; MS (ESI) m/z 463,3 $[M+1]^+$.
- 2.
3. **B. Hidrocloruro de 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(metilamino)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** Se disolvió (1R,4r)-4-(5-carbamoil-4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil(metil)carbamoil de tert-butilo (0,150 g, 0,324 mmol) en DCM (2 ml), y se añadió gota a gota TFA (2 ml, 26,9 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-40 %/agua, 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol, y se añadió cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano; 3 ml). La disolución resultante se concentró a presión reducida, y este procedimiento se repitió dos veces para proporcionar hidrocloruro de 4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(metilamino)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,063 g, 0,158 mmol, rendimiento 48,7 %). MS (ESI) m/z 363,5 $[M+1]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,94 (s a., 1H), 8,83 - 9,01 (m, 1H), 8,38 - 8,49 (m, 2H), 8,15 (s a., 1H), 7,64 (s a., 1H), 3,96 (s a., 1H), 3,69 (d, J = 13,67 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 11,32 Hz, 3H), 1,97 (s a., 1H), 2,52 (s a., 2H), 1,69 - 2,17 (m, 7H), 1,09 - 1,53 (m, 8H).

Ejemplo 6: 2-(4,4-Difluorociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



4-((1R,3S)-3-Hidrox ciclohexilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (478 mg, 1,521 mmol; síntesis descrita aquí), hidrocloruro de 4,4-difluorociclohexanamina (522 mg, 3,04 mmol), DIEA (1,062 ml, 6,08 mmol) y DMSO (8 ml) se combinaron en un matraz de fondo redondo, y se calentaron a 100 °C durante 1 h. La reacción se retiró del fuego y se condensó a vacío. El material bruto se purificó en una columna 100G SNAP Biotage (2-12 % de metanol saturado con amoníaco en DCM). Las fracciones de los picos se combinaron y evaporaron. Después de secar a alto vacío, se obtuvo 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidrox ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (325 mg, 0,880 mmol, 58 %) como un polvo ligeramente amarillo; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,93 (d, J=7,42 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,22 (s a., 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)pirimidin-5-carboxamida, 4-((3R,5S)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((3S,5S)-5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((3R,5R)-5-hidroxi-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.



1. **A. 6-Hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona.** Se disolvió furan-2-ilmetanol (17,67 ml, 204 mmol) en DCM (500 ml), y se enfrió hasta 0 °C antes de añadir ácido 3-cloroperoxibenzoico (68,5 g, 306 mmol) en porciones. La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 6 h, tiempo durante el cual precipitó ácido m-clorobenzoico sólido de la disolución. La disolución se enfrió hasta -78 °C durante 15 min, y los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se condensó para dar un sólido amarillo. El material bruto se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (acetato de etilo al 20-100 % en hexano). Las fracciones del pico se combinaron y se evaporaron para dar 6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona (15,8 g, 138 mmol, rendimiento 67,9 %) como un aceite amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (s a., 1H).
- 2.
3. **B. 6-(tert-Butildimetilsililoxi)-2H-piran-3(6H)-ona.** Se disolvió 6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona (9 g, 79 mmol) en DCM (250 ml), se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, y se enfrió hasta -78 °C. Después, se añadió en una porción 2,6-lutidina (13,78 ml, 118 mmol), seguido de una adición lenta de trifluorometanosulfonato de t-butildimetilsililo (21,74 ml, 95 mmol). Se dejó que la reacción se calentara lentamente hasta 0 °C durante 4 h. La reacción se detuvo mediante adición de ~20 ml de agua. La disolución se volvió de color amarillo pálido al paralizarla. Después de transferir a un embudo de decantación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se condensó para dar un aceite amarillo. El material bruto se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (acetato de etilo al 0-20 % en hexano) para dar 6-(tert-butildimetilsililoxi)-2H-piran-3(6H)-ona (9,90 g, 43,4 mmol, rendimiento 55,0 %) como un aceite amarillo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).
- 4.
5. **C. 6-(tert-Butildimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ol.** A una disolución enfriada (-20 °C) de 6-(tert-butildimetilsililoxi)-2H-piran-3(6H)-ona (9,9 g, 43,4 mmol) y cloruro de cerio (III) heptahidratado (16,15 g, 43,4 mmol) en metanol (173 ml) se añadió en porciones borohidruro de sodio (1,640 g, 43,4 mmol). Tras la adición, se observó un intenso burbujeo. Después de que la mezcla se agitó durante 30 min a -20 °C, la reacción se paralizó con acetona (~20 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mayoría de los disolventes volátiles se evaporaron. Se añadió salmuera, y la suspensión se transfirió a un embudo de decantación. La mezcla se extrajo con DCM (se formó una emulsión espesa) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se condensaron para dar 6-(tert-butildimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ol bruto (5,6 g, 24,31 mmol, rendimiento 56,1 %) como un aceite de color tostado; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).
- 6.
7. **D. Acetato de 6-(tert-butildimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo.** A una disolución de 6-(tert-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 añadió anhídrido de ácido acético (27,2 ml, 289 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol (~3 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de añadir agua y transferir a un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se condensó. El material bruto se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (acetato de etilo al 0-50 % en hexano) para dar acetato de 6-(tert-butildimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (13,6 g, 49,9 mmol, rendimiento 86 %) como un aceite amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).
- 8.
9. **E. Acetato de 3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo.** Se disolvió acetato de 6-(tert-butildimetilsililoxi)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (13,6 g, 49,9 mmol) en DCM (250 ml), se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, y se enfrió hasta -30 °C (hielo seco/acetona, hasta alcanzar la temperatura). Después, se añadió lentamente trietilsilano (15,95 ml, 100 mmol) mediante una jeringa, seguido de la adición gota a gota de eterato de trifluoruro de boro (7,59 ml, 59,9 mmol). La reacción se mantuvo bajo nitrógeno y se dejó calentar lentamente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se paralizó mediante adiciones de bicarbonato de sodio saturado. Después de transferir a un embudo de decantación, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se condensó. El material bruto se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (acetato de etilo al 0-80 % en hexano). La evaporación de las fracciones limpias dio acetato de 3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (5,5 g, 38,7 mmol, rendimiento 77 %) como un aceite incoloro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

10.

11. **F. 3,6-Dihidro-2H-piran-3-ol.** A una disolución de acetato de 3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (5,5 g, 38,7 mmol) en metanol (130 ml) se añadieron 10 gotas de metóxido de sodio al 25 % en metanol. La disolución se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la TLC (acetato de etilo al 10 % en hexano; tinción de permanganato) muestra una relación de ~1:1 entre material de partida y producto. Se añadieron 10 gotas más de metóxido de sodio al 25 % en metanol. Después de 30 minutos, la TLC mostró una relación de ~3:1 de producto a material de partida. Se añadieron 10 gotas más de metóxido de sodio al 25 % en metanol. Después de 30 minutos más, la TLC mostró una conversión completa al producto. Se añadió Amberlist 15, y se continuó la agitación durante 15 minutos antes de separar por filtración. La evaporación del disolvente dio 3,6-dihidro-2H-piran-3-ol (3,8 g, 38,0 mmol, rendimiento 98 %) como un aceite incoloro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (c, J=1,95 Hz, 1H), 4,05 (c, J=1,95 Hz, 1H), 3,96 - 4,00 (m, 1H), 1,92 (s a., 1H).

12.

13. **G. 2H-Pirano-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 hasta 0 °C antes de añadir lentamente peryodinato de Dess-Martin (10,34 g, 24,37 mmol). Se dejó que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante 5 h. Después, la reacción se filtró a través de celite. Después de concentrar el filtrado, el material bruto se purificó en una columna 100G SNAP Biotage (0-80 % de acetato de etilo en hexano) para dar 2H-piran-3(6H)-ona (2,33 g, 23,75 mmol, rendimiento 97 %) como un aceite incoloro; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

14.

15. **H. 5-Oxotetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de bencilo.** Se añadieron 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) a un vial pequeño, y se agitó vigorosamente. Al jarabe espeso se añadió nitrato de bismuto (III) pentahidratado (1,728 g, 3,56 mmol). El vial se tapó, y la reacción se agitó vigorosamente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se condensó y se purificó en una columna 100G SNAP Biotage (acetato de etilo al 10-100 % en hexano) para dar 5-oxotetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de bencilo (4,35 g, 17,45 mmol, rendimiento 73,5 %) como un aceite amarillo pálido; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

16.

17. **I. 5-Hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de bencilo.** Se disolvieron 5-oxotetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de bencilo (4,35 g, 17,45 mmol) y cloruro de cerio (III) heptahidratado (6,50 g, 17,45 mmol) en metanol (100 ml) antes de enfriar hasta 0 °C. Después, se añadió lentamente borohidruro de sodio (0,660 g, 17,45 mmol). Se observó un intenso burbujeo. La reacción se dejó agitar a 0 °C durante 30 min antes de paralizarla mediante adición de acetona (~3 ml) y agitarla a temperatura ambiente durante 30 min más. Después, la reacción se evaporó hasta sequedad. El material se repartió entre DCM y agua, y la capa acuosa se lavó con DCM (5x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se condensaron para dar 5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de bencilo impuro (2,5 g, 9,95 mmol, rendimiento 57,0 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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+1]⁺.

18.

19. **J. 5-Aminotetrahidro-2H-piran-3-ol.** Se disolvió 5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de bencilo (2,5 g, 9,95 mmol) en DCM (20 ml) y metanol (20,00 ml) antes de cargar el catalizador (paladio al 10 % sobre carbono) y tapar con una junta en T. El matraz se evacuó y se lavó con hidrógeno (3x), manteniendo una atmósfera de hidrógeno con un globo. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Una vez que todo el material se había convertido en producto (según lo determinado por LCMS), la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, lavándose minuciosamente con DCM y metanol. El filtrado se condensó para dar 5-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol bruto (1,13 g, 9,65 mmol, rendimiento 97 %) como goma color canela. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

20.

21. **K. 2-((1r,4r)-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo.** (1r,4r)-4-Metoxiciclohexanamina (4,39 g, 34,0 mmol), 2-cloro-4-(metiltio)pirimidin-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 se calentaron a 80 °C durante la noche. La reacción se retiró del calor y se condensó. El material bruto se purificó en un Biotage (acetato de etilo al 20-80 % en hexanos) para dar 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (3,1 g, 9,53 mmol, rendimiento 56 %) como un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (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 (c, 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]⁺.

22.

23. **L. Ácido 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico.** Se disolvió 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (3,1 g, 9,53 mmol) en etanol (60 ml) antes de añadir disolución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 23,81 ml, 47,62 mmol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la LCMS mostró la masa de producto mayoritariamente deseado. La mezcla de reacción

se neutralizó mediante adición de una disolución acuosa saturada de ácido cítrico. El precipitado resultante se filtró y se secó para dar ácido 2-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (2,76 g, 9,28 mmol, rendimiento 97 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (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), 1,36 (s., 1H), 1,83 - 2,09 (m, 4H), 1,11 - 1,46 ppm (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 298,2 [M+1]⁺

24.

25. **M. 2-((1*r*,4*r*)-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** Se disolvieron ácido 2-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (2,66 g, 8,94 mmol) y HATU (5,10 g, 13,42 mmol) en DMF (35 ml), y se dejaron agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 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 min. La LCMS muestra que la masa de producto deseado era dominante, y la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio, filtrar y condensar. Después de secar, se obtuvo 2-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (2,54 g, 8,57 mmol, rendimiento 96 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (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 (s a., 1H), 3,66 - 3,85 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,11 (s a., 1H), 2,32 (s, 3H), 1,81 - 2,11 (m, 4H), 1,10 - 1,44 ppm (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 283,2 [M+1]⁺

26.

27. **N. 2-((1*r*,4*r*)-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida.** Se disolvió 2-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (3 g, 10,12 mmol) en NMP (30 ml). Después se añadió en porciones a 0 °C mCPBA (2,268 g, 10,12 mmol), y la reacción se agitó mientras se elevaba lentamente la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), se agitó durante 10 min, y el sólido resultante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar 2-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida como una disolución transparente, ligeramente amarilla en NMP (~25 ml). Este producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 313,3 [M+1]⁺.

28.

29. **O. 4-((3*S*,5*R*)-5-Hidroxitetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((3*R*,5*S*)-5-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((3*S*,5*S*)-5-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((3*R*,5*R*)-5-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** A 2-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (3,1 g, 9,92 mmol) en NMP (25 ml) se añadió 5-aminotetrahydro-2H-piran-3-ol bruto (1,15 g, 9,82 mmol) como una disolución en NMP (20 ml). A la suspensión se añadió DIEA (8,57 ml, 49,1 mmol), y la reacción se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mayor parte de la NMP se eliminó mediante evaporación a 70 °C, el residuo se diluyó con DCM y se purificó en una columna 340G SNAP Biotage (metanol al 0-15 % en DCM en 2000 ml). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar 2,8 g (78 %) de material que tenía ~85 % de pureza. El material se disolvió en DCM y se repurificó en una columna 340G SNAP Biotage (2-15 % de metanol saturado con amoníaco en diclorometano). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar una mezcla de cuatro productos (dos diastereómeros y sus correspondientes enantiómeros; 1,95 g), >99% puros. El material bruto se separó mediante SFC quiral, usando una columna AD-H, para proporcionar 4 compuestos etiquetados como PICO 1 a PICO 4, siendo el PICO 1 el primer compuesto que eluye, y el PICO 4 el último compuesto que eluye.

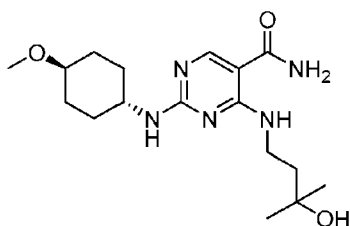
30.

45 **PICO 1:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,41 (s, 1H), 4,38 (s a., 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]⁺.

50 **PICO 2:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,86 - 9,01 (m, 1H), 8,35 (s a., 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: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺.

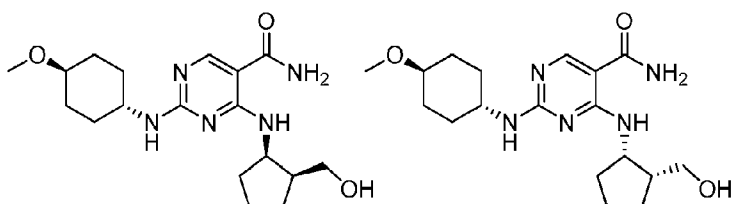
55 **PICO 4:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,99 - 9,24 (m, 1H), 8,36 (s a., 1H), 6,79 - 7,20 (m, 2H), 4,72 - 4,94 (m, 1H), 4,17 - 4,46 (m, 1H), 3,43 - 3,77 (m, 4H), 3,23 (s, 4H), 3,03 - 3,13 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 1,98 (s a., 6H), 1,03 - 1,35 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 366,3 [M+1]⁺.

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

1. **A. 2-((1r,4r)-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)-pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución incolora agitada de 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (0,200 g, 0,675 mmol; síntesis descrita aquí) en NMP (2 ml) se añadió mCPBA (0,151 g, 0,675 mmol) a 0°C en porciones. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se completó la reacción como lo indica la LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (0,211 g, rendimiento 100 %) como un sólido pegajoso blanco, que se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 313,1 [M+1]⁺.

- 2.
3. **B. 4-(3-Hidroxi-3-metilbutilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución de 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (0,211 g, 0,675 mmol) y DIEA (0,236 ml, 1,351 mmol) en NMP (2 ml) se añadió 4-amino-2-metilbutan-2-ol (0,105 g, 1,013 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70 °C. Una vez completada la reacción como se indica mediante LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 % - 15 % de metanol saturado con amoníaco en DCM). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar 4-(3-hidroxi-3-metilbutilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida (0,143 g, rendimiento 60,2 %, 95,8 % puro) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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 (s a., 1H), 1,13 (s, 8H). MS (ESI) m/z 352,4 [M+1]⁺.

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



1. **A. 4-(cis-2-(Hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metiltio)-pirimidin-5-carboxilato de etilo.** A una disolución agitada de 4-cloro-2-(metiltio)-pirimidin-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 añadió DIEA (5,61 ml, 32,2 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2,5 h. Una vez completada la reacción, como lo indican LCMS y TLC, la reacción se retiró del calor y se concentró, después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-80 % de acetato de etilo/hexano). Las fracciones del producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar 4-(cis-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (6,4 g, rendimiento 96 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 312,4 [M+1]⁺.

- 2.
3. **B. Ácido 4-(cis-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metiltio)-pirimidin-5-carboxílico.** A una disolución agitada de 4-(cis-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (6,4 g, 20,55 mmol) en etanol (100 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 51,4 ml, 51,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (100 ml), y después se neutralizó mientras se agitaba con una disolución acuosa de ácido cítrico (2 M, 51,4 ml, 103 mmol). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 50 ml), y se secó para proporcionar ácido 4-(cis-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (5,6 g, rendimiento 96 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,17 (s a., 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]⁺.

- 4.
5. **C. 4-(cis-2-(Hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metiltio)-pirimidin-5-carboxamida.** Una suspensión blanca del ácido 4-(cis-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-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 min a temperatura ambiente antes de

añadir 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 h, 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 se concentraron. La DMF residual se eliminó suspendiendo la suspensión blanca en 200 ml de agua y 200 ml de hexanos. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min, se filtró y se lavó con hexanos para proporcionar 4-(cis-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (4,50 g, rendimiento 81 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 283,4 [M+1]⁺.

D. 4-(cis-2-(Hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidin-5-carboxamida. A una suspensión agitada de la 4-(cis-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (3,5 g, 12,40 mmol) en DCM (62 ml) y acetona (62 ml) se añadió mCPBA (5,56 g, 24,79 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción bruta se paralizó mediante adición de 75 ml de disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 %, se agitó durante 5 min, antes de evaporar la mayoría de los disolventes volátiles. El material se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de bicarbonato de sodio y después con salmuera. Después, las capas acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo (3x), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se condensaron. Después de secar a alto vacío, se obtuvo 4-(cis-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (1,2 g, 3,82 mmol, rendimiento 30,8 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 315,2 [M+1]⁺.

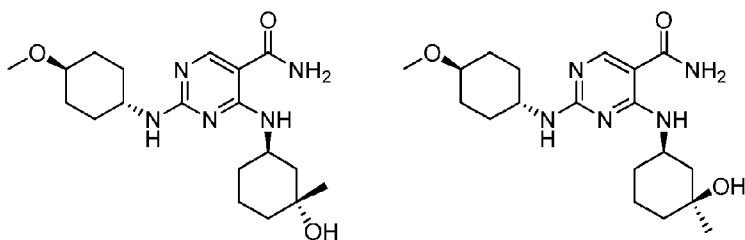
E. 4-((1R,2S)-2-(Hidroximetil)ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((1S,2R)-2-(Hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. A una suspensión agitada de 4-(cis-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (1,2 g, 3,82 mmol) e hidrocloreto de (1r,4r)-4-metoxiciclohexanamina (1,90 g, 11,46 mmol) en dioxano (40 ml) se añadió DIEA (4 ml, 22,92 mmol), y la disolución resultante se agitó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 % - 15 % de metanol saturado con amoníaco en DCM). Las fracciones del producto eran impuras, y el producto deseado se precipitó y se filtró de las fracciones combinadas usando DCM, metanol y agua, para producir el compuesto del título como una mezcla de dos enantiómeros (0,420 g, rendimiento 30,3 %) como un sólido blanco. El material bruto se separó mediante SFC quiral, usando una columna AD-H, para proporcionar 2 compuestos etiquetados como PICO 1 y PICO 2, siendo el PICO 1 el primer compuesto que eluye, y el PICO 2 el segundo compuesto que eluye.

10.

PICO 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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 (s a., 1H), 1,09 - 1,33 (m, 5H); MS (ESI) m/z 364,5 [M+1]⁺.

PICO 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,03 - 9,18 (m, 1H), 8,34 (s a., 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)pirimidin-5-carboxamida, 4-((1R,3S)-3-Hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



1. 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 añadió (clorometil)benceno (15,01 ml, 130 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante la noche. Una vez completada la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió entonces en DCM (250 ml), y se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio (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 se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (0 % - 80 % de acetato de etilo en hexanos) para producir (1S,3R)-3-(dibencilamino)ciclohexanol (11,70 g, 91 %) como un aceite amarillo espeso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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 $[M+1]^+$.

2.

3. **B. (R)-3-(Dibencilamino)ciclohexanona.** Se disolvió cloruro de oxalilo (2,70 ml, 30,9 mmol) en DCM seco (150 ml), y se enfrió hasta -78°C . Se añadió gota a gota DMSO (4,78 ml, 67,3 mmol) en DCM seco (20 ml) a la mezcla de reacción, y la reacción se agitó durante 15 min a -78°C . A continuación, se añadió gota a gota (1S,3R)-3-(dibencilamino)ciclohexanol (8,287 g, 28,1 mmol) en DCM seco (100 ml) usando un embudo de adición, y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. Después se añadió TEA (19,55 ml, 140 mmol), y la reacción se agitó a -78°C durante 1 h. El baño de hielo seco se retiró, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 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. Tras la adición lenta de éter dietílico al residuo, las impurezas precipitaron y se separaron mediante filtración. La adición de éter dietílico al filtrado produjo (R)-3-(dibencilamino)ciclohexanona (6,05 g, 74 %) como un sólido blanco, que se recogió mediante filtración y se secó. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[M+1]^+$.

4.

5. **C. (3R)-3-(Dibencilamino)-1-metilciclohexanol.** A una disolución transparente e incolora de (R)-3-(dibencilamino)ciclohexanona (5,697 g, 19,42 mmol) en éter dietílico seco (300 ml) se añadió gota a gota lentamente una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M (8,09 ml, 24,27 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, y después se retiró el baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, como lo indican LCMS y TLC, la disolución turbia se vertió lentamente en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (250 ml). La capa etérea se separó, y la capa acuosa se volvió a extraer con éter (250 ml). Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (0 % - 80 % de acetato de etilo en hexanos) para producir dos isómeros diastereoméricos 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 contenía una pequeña cantidad de impurezas. El isómero 2 se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

6.

Isómero 1: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[M+1]^+$.

7. **D. (3R)-3-Amino-1-metilciclohexanol.** Una disolución de isómero 1 (2,704 g, 8,74 mmol) en etanol (50 ml) se trató con hidróxido de paladio sobre carbón, y se agitó durante la noche bajo un globo lleno de gas hidrógeno. Una vez completada la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró para producir un isómero diastereomérico de (3R)-3-amino-1-metilciclohexanol (0,856 g, 76 %) como un aceite espeso amarillo. **Isómero 3:** ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,91 (s a., 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 $[M+1]^+$.

8.

9. Se utilizó el mismo procedimiento descrito anteriormente usando el isómero 2 (1,823 g, 5,89 mmol) en etanol (25 ml) para acceder a otro isómero diastereomérico de (3R)-3-amino-1-metilciclohexanol (**isómero 4**, 0,162 g, 21 %) que contenía una pequeña cantidad de impurezas. El isómero 4 se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10.

11. **E. 2-((1R,4R)-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución incolora agitada de 2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (0,250 g, 0,843 mmol; síntesis descrita aquí) en NMP (2 ml) se añadió mCPBA (0,189 g, 0,843 mmol) a 0°C en porciones. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se completó la reacción como lo indica la LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (0,263 g, rendimiento 100 %) como un sólido pegajoso blanco, que se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 313,1 $[M+1]^+$.

12.

13. **F. 4-((1R,3R)-3-Hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((1R,3S)-3-Hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución de 2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (0,263 g, 0,842 mmol) y DIEA (0,294 ml, 1,684 mmol) en NMP (3 ml) se añadió el isómero 3 (0,163 g, 1,263 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70°C . Una vez completada la reacción como se indica mediante LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 % - 20 % de metanol saturado con amoníaco en DCM). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar un isómero diastereomérico de 4-((1R)-3-hidroxi-

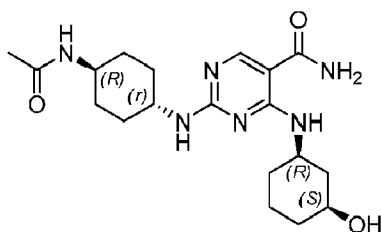
3-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (isómero 5, 0,265 g, rendimiento 83 %) como un sólido blanco. **Isómero 5:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,76 - 7,05 (m, 2H), 4,12 - 4,32 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,57 - 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]⁺.

14.

Se utilizó el mismo procedimiento descrito anteriormente usando isómero 4 (0,163 g, 1,263 mmol), 2-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (0,263 g, 0,842 mmol) y DIEA (0,294 ml, 1,684 mmol) en NMP (3 ml) para acceder a otro isómero diastereomérico de 4-((1*R*)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (**isómero 6**, 0,043 g, rendimiento 14 %) como un sólido blanco. **Isómero 6:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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 esteoquímica de los isómeros individuales se pudo determinar después de repetir la síntesis usando (1*S*,3*R*)-3-amino-1-metilciclohexanol (preparado como se describe aquí), que proporcionó el isómero 6, a saber, 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. Por lo tanto, el isómero 5 es 4-((1*R*,3*R*)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.

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



1. **A. (1*r*,4*r*)-4-Acetamidociclohexilcarbamato de tert-butilo.** A una disolución en agitación de (1*r*,4*r*)-4-aminociclohexilcarbamato de tert-butilo (1,0 g, 4,67 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se añadió anhídrido acético (0,485 ml, 5,13 mmol) en una porción. La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió anhídrido acético adicional (0,162 ml, 1,71 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante una hora más a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml adicionales de acetato de etilo, y se lavó con 50 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con 50 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar (1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexilcarbamato de tert-butilo (1,04 g, 4,06 mmol, rendimiento 87 %) como un sólido que se usó sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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*-tBu]⁺.

2.

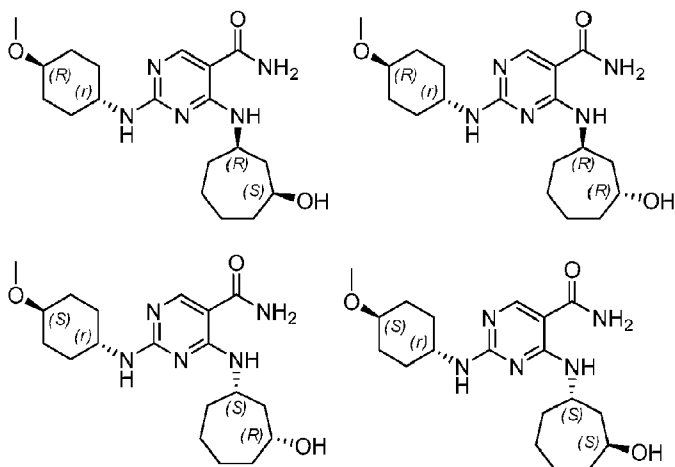
3. **B. 2,2,2-Trifluoroacetato de N-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)acetamida.** A una disolución en agitación de (1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexilcarbamato de tert-butilo (1,04 g, 4,06 mmol) en DCM (25 ml) se añadió TFA (25 ml) en una porción. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El aceite resultante se trituró con éter dietílico para dar sólidos, que se filtraron, se enjuagaron con éter dietílico adicional, y después se secaron a vacío para dar 2,2,2-trifluoroacetato de N-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)acetamida (1,07 g, 3,96 mmol, rendimiento 98 %), que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,82 (s a., 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]⁺.

4.

5. **C. 2-((1*r*,4*R*)-4-acetamidociclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución en agitación de 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (190 mg, 0,604 mmol; síntesis descrita aquí) y 2,2,2-trifluoroacetato de N-((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)acetamida (245 mg, 0,907 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió DIEA (0,317 ml, 1,813 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se concentró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-15 % de metanol en DCM). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((1*r*,4*R*)-4-acetamidociclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (102 mg, 0,261 mmol, rendimiento 43,2 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 4,60 (s a., 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]⁺.

6.

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



- A. 3-Oxocicloheptilcarbamato de tert-butilo.** A una mezcla agitada de ciclohept-2-enona (26,96 g, 245,0 mmol) y carbamato de tert-butilo (28,7 g, 245 mmol) en DCM (245 ml) se añadió nitrato de bismuto pentahidratado (22,79 g, 47,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y agua (300 ml), y la mezcla bifásica se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó bien con acetato de etilo y agua, y las capas del filtrado se separaron. La capa orgánica se concentró hasta obtener un aceite, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar el compuesto del título (31,09 g, 137 mmol, rendimiento 55,9 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,92 (d, *J*=7,03 Hz, 1 H), 3,60 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 2,55 - 2,69 (m, 1 H), 2,26 - 2,45 (m, 2 H), 1,69 - 1,93 (m, 3 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 1,37 (d, *J*=5,08 Hz, 11 H). MS (ESI) *m/z* 228,5 [M+H]⁺.

- B. (1R,3S)-3-hidroxicicloheptilcarbamato de tert-butilo, (1R,3R)-3-hidroxicicloheptilcarbamato de tert-butilo, (1S,3S)-3-hidroxicicloheptilcarbamato de tert-butilo, (1S,3R)-3-hidroxicicloheptilcarbamato de tert-butilo.** A una disolución de 3-oxocicloheptilcarbamato de tert-butilo (31,09 g, 137 mmol) en metanol (454 ml) se añadió borohidruro de sodio (15,52 g, 410 mmol) en porciones durante aproximadamente ~ 10 minutos con mezclamiento. La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y después se diluyó con agua (200 ml). El metanol se eliminó a vacío, y la mezcla acuosa resultante se diluyó adicionalmente con 500 ml de acetato de etilo y 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo nuevamente con 2 x 1000 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar 3-hidroxicicloheptilcarbamato de tert-butilo (21,1 g, 92 mmol, rendimiento 67,3 %). MS (ESI) *m/z* 230,3 [M+H]⁺. Las dos reacciones anteriores se repitieron, comenzando con 9,52 g de ciclohept-2-enona y produciendo 9,27 g de 3-hidroxicicloheptilcarbamato de tert-butilo. A continuación, los dos lotes de 3-hidroxicicloheptilcarbamato de tert-butilo se combinaron. 29,2 g del material combinado se separaron en los 4 estereoisómeros constituyentes (dos diastereómeros y sus enantiómeros correspondientes) mediante SFC quiral preparativa usando múltiples inyecciones en una serie de 3 columnas separadas. Primera columna: ChiralPak IC-H, 250 x 30 mm ID, etanol isocrático al 15 % en CO₂, 38 °C. Segunda columna: ChiralPak OJ-H, 250 x 30 mm ID, etanol isocrático al 10 % en CO₂, 38 °C. Tercera columna: ChiralPak AD-H, 250 x 50 mm ID, isopropanol isocrático al 20 % en CO₂, 38 °C. Los isómeros separados se caracterizaron en una columna Phenomenex Lux Amylose-2 a escala analítica, 250 x 4,6 mm de diámetro interior, etanol isocrático al 15 % en CO₂ (tiempo de ejecución de 10 min), y se marcaron como Intermedio 1 a Intermedio 4.

Intermedio 1: 5,4 g (23,55 mmol, rendimiento 18,5 % a partir de la purificación con SFC). Tiempo de retención: 4,065 minutos.

Intermedio 2: 5,5 g (23,98 mmol, rendimiento 18,8 % a partir de la purificación con SFC). Tiempo de retención: 3,019 minutos.

Intermedio 3: 7,2 g (31,34 mmol, rendimiento 24,6 % a partir de la purificación con SFC). Tiempo de retención: 3,675 minutos.

Intermedio 4: 4,7 g (20,50 mmol, rendimiento 16,1 % a partir de la purificación con SFC). Tiempo de retención: 3,263 minutos.

5. **C. (1S,3R)-3-Aminocicloheptanol, (1R,3R)-3-aminocicloheptanol, (1S,3S)-3-aminocicloheptanol, (1R,3S)-3-aminocicloheptanol.** Se disolvieron por separado 75 mg (0,327 mmol) de cada uno de los materiales correspondientes del Intermedio 1 al Intermedio 4 de la etapa B en DCM (11,25 ml) y TFA (3,75 ml). Cada reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente de cada reacción se eliminó a vacío, y después cada una se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico 4 N 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 de las cuales contenía un isómero de 3-aminocicloheptanol individual) se concentró a presión reducida y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 130,2 $[M+H]^+$ para cada uno. La nomenclatura del Intermedio 1 al Intermedio 4 se mantuvo para fines de seguimiento.

6. **D. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((1R,3R)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((1S,3R)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((1S,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** A cada uno de los concentrados (Intermedio 1 a Intermedio 4) de la etapa C se añadió 2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (53,7 mg, 0,1635 mmol), NMP (2 ml) y DIEA (0,286 ml, 1,635 mmol). Las 4 mezclas resultantes se agitaron a 80 °C durante la noche. Las disoluciones de reacción se condensaron por separado a presión reducida, y los productos se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-80 % de acetonitrilo + 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua + 0,1 % de ácido trifluoroacético, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida. Los residuos resultantes se redisolieron por separado en metanol (5 ml), se hicieron pasar sobre un tubo SPE de resina Varian StratoSpheres HCO₃ para la eliminación de TFA (equiv. de bicarbonato de 0,9 mmol), y después se concentraron a presión reducida para proporcionar los compuestos del título como Pico 1 a Pico 4. Los isómeros separados (Pico 1 a Pico 4) se caracterizaron en una columna ChiralPak AD-H a escala analítica, 250 x 4,6 mm de diámetro interno, metanol isocrático al 40 % + dietilamina al 0,1 % en CO₂ (tiempo de ejecución de 10 minutos).

8.

PICO 1: 10,3 mg (0,027 mmol); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,02 (d, *J*=6,64 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,04 (d, *J*=7,42 Hz, 1 H), 4,44 (s a., 1 H), 4,19 (s a., 1 H), 3,56 - 3,90 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,09 (s a., 1 H), 1,04 - 2,11 (m, 18 H). MS (ESI) m/z 378,3 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 2,534 minutos.

PICO 2: 30,0 mg (0,079 mmol); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,95 (d, *J*=6,25 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,06 (d, *J*=7,03 Hz, 1 H), 4,46 (d, *J*=3,12 Hz, 1 H), 3,86 - 4,18 (m, 1 H), 3,48 - 3,81 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,09 (s a., 1 H), 1,06 - 2,16 (m, 18 H). MS (ESI) m/z 378,5 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 3,848 minutos.

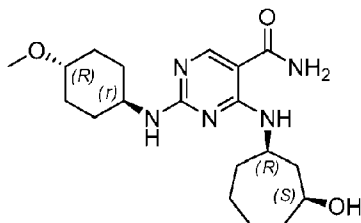
PICO 3: 22,0 mg (0,058 mmol); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,02 (d, *J*=7,03 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,04 (d, *J*=7,03 Hz, 1 H), 4,45 (d, *J*=3,12 Hz, 1 H), 4,20 (s a., 1 H), 3,56 - 3,91 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,09 (s a., 1 H), 1,06 - 2,12 (m, 18 H). MS (ESI) m/z 378,5 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 4,557 minutos.

PICO 4: 22,5 mg (0,060 mmol); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,95 (d, *J*=6,64 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 6,47 - 7,21 (m, 1 H), 4,46 (d, *J*=3,12 Hz, 1 H), 3,94 (s a., 1 H), 3,73 (s a., 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,09 (s a., 1 H), 1,04 - 2,18 (m, 18 H). MS (ESI) m/z 378,3 $[M+H]^+$. Tiempo de retención: 2,607 minutos.

A partir del desplazamiento químico del protón a ~4,2 ppm en el Pico 1 y el Pico 3 frente al de ~3,94 ppm en los Picos 2 y 4, y también del protón a ~9,02 ppm en el Pico 1 y el Pico 3 frente al de ~8,95 ppm en los Picos 2 y 4 en los datos de RMN ¹H proporcionados anteriormente, se realizó la siguiente asignación: El Pico 1 y el Pico 3 son enantiómeros. El Pico 2 y el Pico 4 son enantiómeros.

Como alternativa, se usó una ruta sintética quiral, que se describe a continuación.

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



A. Ciclohept-2-enol. A una disolución de ciclohept-2-enona (10 g, 91 mmol) y cloruro de cerio (III) heptahidratado (33,8 g, 91 mmol) en metanol (45,5 ml) se añadió en porciones borohidruro de sodio (3,43 g, 91 mmol) durante 10 minutos con enfriamiento en un baño de agua. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición de agua (45 ml), y después se extrajo con pentano (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se

filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (8,30 g, 74,0 mmol, rendimiento 82 %) como un aceite que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,49 - 5,71 (m, 2 H), 4,66 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H), 4,05 - 4,20 (m, 1 H), 1,07 - 2,14 (m, 8 H).

B. Carbonato de ciclohept-2-enilo y metilo. A una disolución de ciclohept-2-enol (8,3 g, 74,0 mmol) en DCM (227 ml) y piridina (35,9 ml, 444 mmol), se añadió cloroformiato de metilo (14,24 ml, 185 mmol) enfriando en un baño de hielo a tal velocidad que *T* < 10 °C. Una vez completada la adición, se dejó que la reacción se mezclara y se calentara a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con 2 x 150 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N. Los lavados combinados se extrajeron nuevamente con 100 ml de DCM. Después, las capas de DCM combinadas se lavaron con 150 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (11,95 g, 70,2 mmol, rendimiento 95 %) como un aceite que se usó sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,83 (dddd, *J*=11,81, 7,03, 5,17, 2,15 Hz, 1 H), 5,65 (d, *J*=11,71 Hz, 1 H), 5,17 (d, *J*=6,64 Hz, 1 H), 4,71 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 1,99 - 2,23 (m, 2 H), 1,79 - 1,94 (m, 2 H), 1,56 - 1,72 (m, 3 H), 1,34 (d, *J*=3,51 Hz, 1 H).

C. (R)-2-(Ciclohept-2-enil)isoindolin-1,3-diona. La sal potásica de ftalimida (19,59 g, 106 mmol), el dímero de cloruro de alilpaladio (0,477 g, 1,322 mmol), (1*S*,2*S*)-(-)-1,2-diaminociclohexano-*N,N'*-bis(2'-difenilfosfinobenzoilo) (2,74 g, 3,97 mmol), el bromuro de tetrahexilamonio (50,6 g, 116 mmol) y DCM (212 ml) se combinaron en un matraz de fondo redondo. El matraz se lavó con nitrógeno, y después se colocó en un baño de ultrasonidos durante 10 minutos. Entonces se añadió al matraz carbonato de ciclohept-2-enilo y metilo (9,00 g, 52,9 mmol) en una porción, y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se paralizó mediante adición de 50 ml de agua, y después se extrajo con 3 x 100 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite que solidificó lentamente durante la noche. Los sólidos se trituraron con metanol (50 ml), y se filtraron para dar 7,6 g de producto bruto. El producto sólido bruto se recrystalizó en metanol, y se secó a vacío para dar el compuesto del título (6,70 g, 27,8 mmol, rendimiento 52,5 %) como un sólido que se determinó que tenía un % ee de 97,2 (el isómero *S* se preparó de manera análoga como patrón usando el ligando (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminociclohexano-*N,N'*-bis(2'-difenilfosfinobenzoilo)) mediante cromatografía SFC quiral analítica (Phenomenex Lux Cellulose-4, 250 x 4,6 mm I.D., 5-50 % isopropanol en CO₂, gradiente de 13 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,41 - 8,22 (m, 4 H), 5,62 - 5,97 (m, 2 H), 4,77 (d, *J*=11,32 Hz, 1 H), 2,01 - 2,29 (m, 3 H), 1,87 - 2,00 (m, 1 H), 1,62 - 1,78 (m, 2 H), 1,45 - 1,61 (m, 1 H), 1,17 - 1,32 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 242,3 [*M*+1]⁺.

D. 2-((1*R*,2*S*,3*S*)-2-Bromo-3-hidroxícicloheptil)isoindolin-1,3-diona. A una disolución de (R)-2-(ciclohept-2-enil)isoindolin-1,3-diona (4,00 g, 16,58 mmol) en cloroformo (40,0 ml) y etanol (1,400 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (3,78 g, 21,22 mmol) como un sólido durante 5 minutos a temperatura ambiente. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió una porción adicional de *N*-bromosuccinimida (1,9 g) y 1,4 ml de etanol, y se dejó que la mezcla continuara mezclándose a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió a la mezcla una tercera porción de *N*-bromosuccinimida (1,0 g) y 1,4 ml adicionales de etanol, y se mezcló nuevamente a temperatura ambiente durante una tercera noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se trituró con 25 ml de cloroformo reciente. Los sólidos se filtraron, se lavaron con cloroformo, y el filtrado se concentró a presión reducida hasta sequedad. Se añadieron THF (40 ml) y ácido clorhídrico (ac.) 1 N (10 ml) al filtrado concentrado, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La disolución se concentró a presión reducida para eliminar el THF. El concentrado se diluyó con 125 ml de acetato de etilo y 75 ml de una mezcla 1:1 de agua:bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron, y la fase acuosa se volvió a extraer con 75 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (3,9 g, 11,53 mmol, rendimiento 69,6 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,88 (d, *J*=7,42 Hz, 4 H), 5,48 (d, *J*=5,47 Hz, 1 H), 4,73 (dd, *J*=10,54, 6,25 Hz, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 1 H), 3,91 - 3,99 (m, 1 H), 2,32 (s a., 1 H), 1,67 - 1,96 (m, 5 H), 1,40 - 1,60 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 320,1 [*M*-18]⁺. Se usaron un experimento RMN COSY y los datos de RMN ¹H dados anteriormente para verificar la regioquímica de la bromohidrina. Se observó un NOE (mediante el experimento NOESY) entre los protones en el carbono del grupo amino y el carbono del grupo hidroxilo. Esto verifica una relación *cis* entre estos dos grupos funcionales (una relación *trans*, que carece de esta proximidad espacial, no mostraría tal efecto).

E. 2-((1*R*,3*S*)-3-Hidroxícicloheptil)isoindolin-1,3-diona. A una disolución de 2-((1*R*,2*S*,3*S*)-2-bromo-3-hidroxícicloheptil)isoindolin-1,3-diona (4,2 g, 12,42 mmol) en tolueno (69 ml) y metanol (6,9 ml) se añadió hidruro de tributilestano (4,34 ml, 16,14 mmol) mediante una jeringa durante 10 minutos en atmósfera de nitrógeno, seguido de 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrilo) (0,204 g, 1,242 mmol) en una porción. La reacción se calentó entonces a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 %

de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (2,6 g, 10,03 mmol, rendimiento 81 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,72 - 7,98 (m, 4 H), 4,58 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H), 4,14 (s a., 1 H), 3,67 (dt, *J*=6,25, 3,90 Hz, 1 H), 2,24 - 2,40 (m, 1 H), 2,04 - 2,19 (m, 1 H), 1,81 - 1,95 (m, 2 H), 1,39 - 1,80 (m, 6 H). MS (ESI) *m/z* 259,9 [M+H]⁺.

E. (1S,3R)-3-Aminocicloheptanol. Se disolvió 2-((1R,3S)-3-hidroxícicloheptil)-isoindolin-1,3-diona (1800 mg, 6,94 mmol) en metanol (86,80 ml). A la disolución se añadió monohidrato de hidrazina (0,354 ml, 7,29 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a reflujo. Se añadieron 0,2 eq (0,067 ml) adicionales de hidrazina, y la mezcla se mantuvo a reflujo durante una segunda noche. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de unos pocos mililitros y se filtró. Los sólidos se enjuagaron con 50 ml de DCM y cloroformo, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (174 mg, 1,347 mmol, rendimiento 19,40 %) como un aceite que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 130,2 [M+H]⁺.

F. 4-((1R,3S)-3-Hidroxícicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. Se añadieron (1S,3R)-3-aminocicloheptanol (87 mg, 0,672 mmol) y DIEA (0,235 ml, 1,344 mmol) a una disolución de 2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (105 mg, 0,336 mmol) en NMP (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 4 h, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se condensó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-80 % de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en agua + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se volvió a disolver en metanol (5 ml), se hizo pasar sobre un tubo SPE de resina Varian StratoSpheres HCO₃ para la eliminación de TFA (equiv. de bicarbonato de 0,9 mmol), y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetonitrilo, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (67 mg, 0,177 mmol, rendimiento 52,8 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,96 (d, *J*=5,86 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,00 - 7,16 (m, 1 H), 4,46 (d, *J*=3,90 Hz, 1 H), 3,85 - 4,09 (m, 1 H), 3,56 - 3,81 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,97 - 3,15 (m, 1 H), 1,71 - 2,14 (m, 7 H), 1,51 (d, *J*=10,15 Hz, 11 H). MS (ESI) *m/z* 378,3 [M+H]⁺.

Se utilizó SFC quiral analítica usando una columna ChiralPak AD-H (250 × 4,6 mm I.D., metanol isocrático al 40 % + dietilamina al 0,1 % en CO₂, tiempo de ejecución de 10 minutos) para establecer la relación entre el isómero individual proporcionado en esta ruta quiral con el de la preparación previa de los cuatro estereoisómeros. Se encontró que el material preparado en esta ruta quiral tenía un tiempo de retención idéntico (3,848 minutos) al Pico 2 en el Ejemplo 12A, por lo tanto:

PICO 2 = 4-((1R,3S)-3-hidroxícicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.

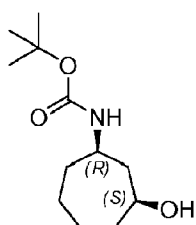
Según RMN ¹H, se encontró que el Pico 2 y el Pico 4 eran un par enantiomérico en el Ejemplo 12A, por lo tanto:

PICO 4 = 4-((1S,3R)-3-hidroxícicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.

Además, se deduce que el Intermedio 2 usado para producir el Pico 2 en el Ejemplo 12A puede entonces asignarse como (1R,3S)-3-hidroxícicloheptilcarbamato de *tert*-butilo, y el Intermedio 4 usado para producir el Pico 4 en el Ejemplo 12A puede asignarse entonces como (1S,3R)-3-hidroxícicloheptilcarbamato de *tert*-butilo.

Para identificar la estereoquímica absoluta del Intermedio 1 y el Intermedio 3 (y por lo tanto, la estereoquímica absoluta del Pico 1 y el Pico 3) en el Ejemplo 12A, se llevó a cabo el siguiente experimento.

Reacción de Mitsunobu de (1R,3R)-3-hidroxícicloheptilcarbamato de *tert*-butilo para producir (1R,3S)-3-hidroxícicloheptilcarbamato de *tert*-butilo.



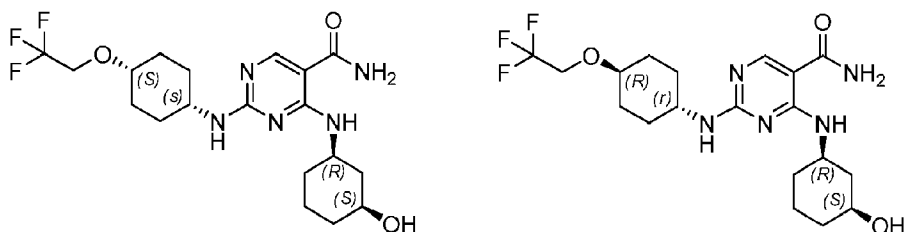
A. (1R,3S)-3-Hidroxícicloheptilcarbamato de *tert*-butilo. El Intermedio 3 de la etapa B en el Ejemplo 12A se disolvió en THF (31,700 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió en una porción ácido cloroacético (261 mg, 2,76 mmol), seguido de trifetilfosfina (723 mg, 2,76 mmol). Se añadió gota a gota una disolución de azodicarboxilato de dietilo (0,437 ml, 2,76 mmol), esperando hasta que desapareciera el color amarillo antes de añadir la siguiente gota. Una vez completada la adición, la disolución se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida, y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron a

presión reducida, y entonces se redisolvieron en metanol (16 ml). A la disolución se añadió carbonato de sodio (186 mg, 1,755 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se diluyó con 50 ml de una mezcla 1:1 de agua:bicarbonato de sodio acuoso saturado y 75 ml de DCM. Las capas se separaron, y la parte acuosa se extrajo con 50 ml de DCM. Las capas de DCM combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un material que tenía un tiempo de retención por SFC analítica idéntico al del Intermedio 2 de la etapa B en el Ejemplo 12A, o (1R,3S)-3-hidrox cicloheptilcarbamato de *tert*-butilo (417 mg, 1,818 mmol, rendimiento 72,5 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,63 - 6,87 (m, 1 H), 4,44 (d, J=3,90 Hz, 1 H), 3,47 - 3,71 (m, 1 H), 0,99 - 1,98 (m, 19 H). MS (ESI) *m/z* 260,1 [M+1]⁺.

Por lo tanto, el Intermedio 3 de la etapa B en el Ejemplo 12A se asigna como (1R,3R)-3-hidrox cicloheptilcarbamato de *tert*-butilo. Por lo tanto, el Pico 3 de la etapa D derivado del Intermedio 3 en el Ejemplo 12A se asigna como 4-((1R,3R)-3-hidrox cicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.

Debido a que el Pico 1 y el Pico 3 son enantiómeros según RMN ¹H como se describe en el Ejemplo 12A, el Pico 1 se puede asignar como 4-((1S,3S)-3-hidrox cicloheptilamino)-2-((1R,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. Se deduce que el Intermedio 1 de la etapa B en el Ejemplo 12A, que se usó para preparar el Pico 1 en la etapa D del Ejemplo 12A, puede asignarse como (1S,3S)-3-hidrox cicloheptilcarbamato de *tert*-butilo.

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



A. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida y 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1S,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida. A una disolución en agitación de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (440 mg, 1,400 mmol; síntesis descrita aquí) y trihidrocloruro de bis-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclohexanamina (529 mg, 2,099 mmol) en DMSO (6,964 ml) se añadió DIEA (0,978 ml, 5,60 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción bruta se concentró, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol/diclorometano), y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase inversa (metanol/agua con modificador de ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se neutralizaron y se concentraron para proporcionar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (135 mg, 0,313 mmol, rendimiento 22,36 %) como una mezcla de 2 estereoisómeros. MS (ESI) *m/z* 432,2 [M+H]⁺. Esta mezcla se separó usando cromatografía quiral de superfluido (columna AD-H) para proporcionar 87,8 mg (0,203 mmol) de un estereoisómero individual, de elución más rápida (PICO 1), y 24,2 mg (0,056 mmol) de un segundo estereoisómero individual, de elución más lenta (PICO 2).

Posteriormente, se repitió la misma secuencia de reacción usando (1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexanamina, que se preparó como sigue.

(1R,4R)-4-(Bencilamino)ciclohexanol. Una mezcla de (1R,4R)-4-aminociclohexanol (230 g, 2 mol), benzaldehído (212 g, 2 mol) y tamices moleculares de 4Å en metanol (2 l) se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se enfrió usando un baño de agua con hielo, y se añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (72 g, 2 moles) en pequeñas porciones. Después de completar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre diclorometano (2 l) y agua (1 l). La capa de diclorometano se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se usó directamente en la siguiente etapa.

Bencil((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo. A la disolución en diclorometano de (1R,4R)-4-(bencilamino)ciclohexanol obtenida en la etapa anterior se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (1,5 l), y a este sistema bifásico se añadió lentamente clorofomato de bencilo (358,2 g, 2,1 mol) a 0°C. Después de completar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más. Después, la fase orgánica se separó y se evaporó. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (400 g, 1,18 mol, rendimiento 59 % para dos etapas). Se repitieron ambas etapas, para dar un total de 800 g de bencil((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo.

Bencil((1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)carbamato de bencilo. A una disolución de bencil((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo (400 g, 1,18 mol) en cloroformo (2 l) se añadió una disolución acuosa al 50 % de

ácido fluorobórico (20 ml) y una corriente de diazotrifluoroetano (recién preparado mezclando hidrocloreuro de trifluoroetanoamina (1,6 kg, 11,8 mol) y NaNO₂ (814 g, 11,8 mol) en agua (3 l) y burbujeándolo después en la disolución de reacción anterior). La reacción se monitorizó mediante TLC y, una vez completada, se añadió una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio (300 ml). La capa de cloroformo se separó, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (0-10 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar bencil ((1*r*,4*r*)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)carbamato de bencilo (192 g, 0,456 mol, rendimiento 38%). Esta reacción se repitió, y se obtuvo otro lote de bencil ((1*r*,4*r*)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)carbamato de bencilo (185 g, 0,439 mol).

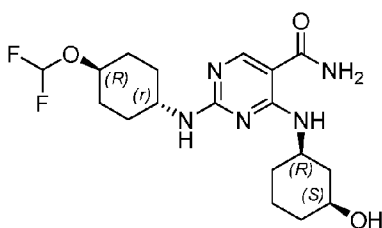
(1*r*,4*r*)-4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)ciclohexanamina. A una disolución de bencil ((1*r*,4*r*)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)carbamato de bencilo (377 g, 0,89 mol) en acetato de etilo (2 l) se añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (50 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno de 55 psi durante 24 h a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido clorhídrico 2 N (1,5 l), y la disolución se lavó con metil *t*-butil éter (300 ml x 5). Se añadió carbonato de potasio sólido para ajustar el pH por encima de 10. El producto se extrajo en diclorometano (500 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-30 % de metanol en diclorometano) para proporcionar (1*r*,4*r*)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexanamina (115 g, 0,584 mol, rendimiento 66 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,01 (c, *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 intermedio anterior, se demostró que el material obtenido como PICO 1 correspondió a 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, mientras que el material obtenido como PICO 2 correspondió a 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1*s*,4*S*)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.

PICO 1: 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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 (c, *J*=9,63 Hz, 2H), 3,39 - 3,96 (m, 4H), 0,92 - 2,24 (m, 16H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -76,47 - 72,01 (m, 3 F). MS (ESI) *m/z* 432,0 [M+H]⁺.

PICO 2: 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1*s*,4*S*)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,90 (d, *J*=6,64 Hz, 1H), 8,34 (s a., 1H), 6,79 - 7,50 (m, 2H), 4,64 (s a., 1H), 4,00 - 4,12 (m, 2H), 3,42 (d, *J*=4,69 Hz, 4H), 0,91 - 2,25 (m, 16H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -73,63 (t, *J*=9,47 Hz, 3 F). MS (ESI) *m/z* 432,0 [M+H]⁺.

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



1. **A. 2-Cloro-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo.** A una disolución en agitación de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de metilo (4,00 g, 19,32 mmol) en THF (85 ml) se añadió DIEA (3,37 ml, 19,32 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Una disolución de (1*S*,3*R*)-3-aminociclohexanol (2,448 g, 21,25 mmol; preparado como se describe en Tetrahedron: Asymmetry 15:2051-2056(2004)) en 40 ml de THF se añadió a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo en -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y 75 ml de una mezcla 1:1 de agua y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se volvió a extraer con 100 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con 50 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite, que solidificó al reposar. El sólido se trituró con éter dietílico (5 ml), se filtró, se enjuagó con éter dietílico (5 ml), y se secó a vacío para proporcionar 2-cloro-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (3,7 g, 12,95 mmol, rendimiento 67 %), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 286,0 [M+1]⁺.

2.

3. **B. (1*r*,4*r*)-4-(Dibencilamino)ciclohexanol.** Se suspendió hidrocloreuro de trans-4-aminociclohexanol (25 g, 217 mmol) en acetonitrilo (500 ml). A la suspensión se añadieron bromuro de bencilo (54,2 ml, 456 mmol) y carbonato de potasio (120 g, 868 mmol), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite, y el tapón se lavó minuciosamente con acetonitrilo. El filtrado se condensó para dar un sólido blanco. Los sólidos brutos se purificaron mediante

cromatografía en gel de sílice (0-60 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y se concentraron para dar (1*r*,4*r*)-4-(dibencilamino)ciclohexanol (25 g, 85 mmol, rendimiento 39,0 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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+1]⁺.

- 4.
5. **C. (1*r*,4*r*)-N,N-Dibencil-4-(difluorometoxi)ciclohexanamina.** (1*r*,4*r*)-4-(Dibencilamino)ciclohexanol (5 g, 16,93 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,645 g, 3,39 mmol) se disolvieron en 170 ml de acetonitrilo, y se calentaron a 45 °C en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se añadió una disolución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (3,50 ml, 33,9 mmol) en 30 ml de acetonitrilo durante 10 min. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 45 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Después, se añadió una porción adicional de reactivo de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (2,86 ml, 27,7 mmol) en 30 ml de acetonitrilo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a 45 °C en una atmósfera de nitrógeno. Los componentes volátiles se eliminaron entonces mediante evaporación, y el residuo se diluyó con 175 ml de acetato de etilo y 75 ml de una mezcla 1:1 de agua y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla bifásica resultante que contenía sólidos se filtró a través de un embudo Buchner de vidrio sinterizado. Las capas de filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas 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 se concentraron hasta obtener un aceite. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar (1*r*,4*r*)-N,N-dibencil-4-(difluorometoxi)ciclohexanamina (3,12 g, 9,03 mmol, rendimiento 53,4 %) como un aceite, que solidificó hasta dar un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -79,28 (d, J=73,00 Hz, 2 P). MS(ESI) m/z 346,1 [M+1]⁺.

- 6.
7. **D. (1*r*,4*r*)-4-(Difluorometoxi)ciclohexanamina.** (1*r*,4*r*)-N,N-Dibencil-4-(difluorometoxi)ciclohexanamina (1,6 g, 4,63 mmol) se disolvió en etanol (23 ml) en un matraz agitador Parr, y se añadió hidróxido de paladio al 20 % en peso sobre carbono (0,650 g, 0,926 mmol). El recipiente se evacuó, se colocó en un aparato agitador Parr, y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno de 50 psi durante la noche. El hidróxido de paladio se eliminó mediante filtración a través de un lecho de celite previamente humedecido (con etanol). La torta del filtro se lavó bien con etanol. El filtrado se concentró hasta obtener un aceite, que se disolvió en 100 ml de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró hasta obtener un aceite que solidificó, produciendo (1*r*,4*r*)-4-(difluorometoxi)ciclohexanamina (0,621 g, 3,76 mmol, rendimiento 81 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -78,93 (d, J=91,00 Hz, 2 F). MS(ESI) m/z 166,2 [M+1]⁺.

- 8.
9. **E. 2-((1*r*,4*R*)-4-(Difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3 hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo.** A una mezcla agitada de 2-cloro-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,050 mmol) y (1*r*,4*r*)-4-(difluorometoxi)ciclohexanamina (260 mg, 1,575 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió DIEA (0,550 ml, 3,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((1*r*,4*R*)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (165 mg, 0,398 mmol, rendimiento 37,9 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺.

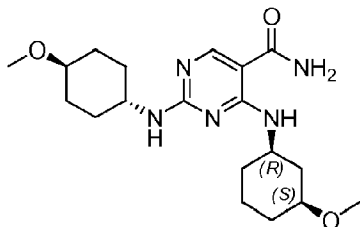
- 10.
11. **F. Ácido 2-((1*r*,4*R*)-4-(Difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3 hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxílico.** A una disolución en agitación de 2-((1*r*,4*R*)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxilato de metilo (170 mg, 0,410 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una disolución 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 el metanol, se diluyó con más agua (10 ml), y se añadió lentamente una disolución acuosa de ácido cítrico (2 M, 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 bien con agua. Los sólidos se secaron a vacío para proporcionar ácido 2-((1*r*,4*R*)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxílico (117 mg, 0,292 mmol, rendimiento 71,2 %) como un sólido, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 401,5 [M+1]⁺.

- 12.
13. **G. 2-((1*r*,4*R*)-4-(Difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** A una suspensión en agitación de ácido 2-((1*r*,4*R*)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxílico (117 mg, 0,292 mmol) y HATU (167 mg, 0,438 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 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 bruta se concentró para eliminar los componentes volátiles, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-90% de acetato de etilo

(que contiene metanol saturado con amoníaco al 10 %) en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((1*R*,4*R*)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (35,3 mg, 0,088 mmol, rendimiento 30,2 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,90 (d, *J*=6,64 Hz, 1H), 8,34 (s a., 1H), 6,50 - 7,14 (m, 2H), 4,64 (s a., 1H), 3,42 - 4,11 (m, 4H), 0,87 - 2,23 (m, 16H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -78,98 (d, *J*=110,82 Hz, 2 F). MS (ESI) *m/z* 400,5 [M+1]⁺.

14.

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



1. **A. (1*R*,3*S*)-3-Hidroxyciclohexilcarbamato de tert-butilo.** A una disolución en agitación de (1*S*,3*R*)-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 añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,369 g, 10,85 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró, se añadió cloruro de sodio (0,507 g, 8,68 mmol), y la disolución resultante se diluyó con agua (20 ml) y hexanos (20 ml). La suspensión se agitó vigorosamente durante 20 min, después se filtró, y los sólidos se enjuagaron con hexanos y se secaron a vacío para proporcionar (1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (1,7836 g, 8,28 mmol, rendimiento 95 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺.

2.

3. **B. (1*R*,3*S*)-3-Metoxiciclohexilcarbamato de tert-butilo.** A una disolución de (1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (1,78 g, 8,27 mmol) en THF anhidro (8 ml) se añadió hidruro de sodio (0,230 g, 9,09 mmol) en porciones bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de yodometano (0,824 ml, 13,23 mmol) en THF anhidro (4 ml) a la mezcla a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla bruta se paralizó con agua (50 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 y se filtraron. El filtrado se concentró a vacío, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 - 50 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar (1*R*,3*S*)-3-metoxiciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (1,0686 g, 4,66 mmol, rendimiento 56,4 %) como un sólido blanco; MS (ESI) *m/z* 230,5 [M+1]⁺.

4.

5. **C. Trifluoroacetato de (1*R*,3*S*)-3-metoxiciclohexanamina.** A una disolución de (1*R*,3*S*)-3-metoxiciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (1,0686 g, 4,66 mmol) en DCM anhidro (18,64 ml) se añadió TFA (3,59 ml, 46,6 mmol), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eso, los disolventes se eliminaron a vacío, y el residuo resultante se trituró con éter etílico (2 x 50 ml) para proporcionar trifluoroacetato de (1*R*,3*S*)-3-metoxiciclohexanamina (1,133 g, 4,66 mmol, rendimiento 100 %) como un sólido blanco. El producto bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

6.

7. **D. 4-((1*R*,3*S*)-3-Metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo.** A una disolución en agitación de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,084 g, 4,66 mmol) y trifluoroacetato de (1*R*,3*S*)-3-metoxiciclohexanamina (1,133 g, 4,66 mmol) en etanol (18,63 ml) se añadió DIEA (2,434 ml, 13,97 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 17 h. La reacción se retiró del calor, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 4-((1*R*,3*S*)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,4284 g, 4,39 mmol, rendimiento 94 %) como un aceite transparente. MS (ESI) *m/z* 326,2 [M+1]⁺.

8.

9. **E. Ácido 4-((1*R*,3*S*)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico.** A una disolución en agitación de 4-((1*R*,3*S*)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,4284 g, 4,39 mmol) en etanol (12,54 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 8,78 ml, 8,78 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se concentró, se diluyó con agua (50 ml), y después se neutralizó mientras se agitaba con una disolución acuosa de ácido cítrico (2 M, 5,49 ml, 10,97 mmol). El precipitado se filtró, después se lavó con agua (2 x 50 ml), y se secó para proporcionar ácido 4-((1*R*,3*S*)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (1,1679 g, 3,93 mmol, rendimiento 89 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,22 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=7,03 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 4,07 - 4,24 (m, 1H), 3,29 - 3,33 (m,

1H), 3,26 (s, 3H), 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 $[M+1]^+$.

10.

11. **F. 4-((1R,3S)-3-Metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** Ácido 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-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 min a temperatura ambiente, después se añadieron cloruro de amonio (1,049 g, 19,61 mmol) y DIEA (3,42 ml, 19,61 mmol) mientras se agitaba. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La DMF residual se eliminó suspendiendo el residuo oleoso en 100 ml de agua y 100 ml de hexanos. La suspensión bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min, se filtró, y se lavó con hexanos para proporcionar 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (1,1081 g, 3,74 mmol, rendimiento 95 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 397,2 $[M+1]^+$.

12.

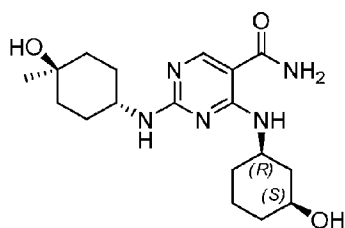
13. **G. 4-((1R,3S)-3-Metoxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución de 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (1,1081 g, 3,74 mmol) en DCM (18,69 ml) y acetona (18,69 ml) a temperatura ambiente se añadió mCPBA (1,676 g, 7,48 mmol) en cinco lotes durante 2 min, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción bruta se añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % (35 ml), y la mezcla se agitó durante 5 min antes de la evaporación de los disolventes volátiles. El material se repartió entre acetato de etilo y agua, y después la capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después con salmuera. Después, las capas acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo (3x), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se condensaron. Después de secar a alto vacío, se obtuvo 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (0,9887 g, 3,01 mmol, rendimiento 81 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 329,3 $[M+1]^+$.

14.

15. **H. 4-((1R,3S)-3-Metoxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución en agitación de 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (0,3 g, 0,914 mmol) y (1r,4r)-4-metoxiciclohexanamina (0,236 g, 1,827 mmol) en DMSO (0,914 ml) se añadió DIEA (0,637 ml, 3,65 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 17 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol en acetato de etilo). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,155 g, 0,411 mmol, rendimiento 44,9 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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 $[M+1]^+$.

16.

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



1. **A. Hidrocloruro de (1r,4r)-4-amino-1-metilciclohexanol.** Una disolución de (1r,4r)-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (15,3 g, 49,4 mmol; preparado como se describe en la publicación de la Sol. Int. PCT WO2010/027500) en metanol (137 ml) y acetato de etilo (137 ml) en un recipiente Parr de 500 ml se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la disolución durante 5 min. A la disolución se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (6,94 g, 4,94 mmol), y la vasija se colocó en un agitador Parr durante 6 días a 3 atm de hidrógeno. La vasija se retiró del agitador Parr, y entonces la suspensión se filtró a través de celite. El filtrado se concentró, el residuo se disolvió en 50 ml de metanol, se acidificó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (6 M, 9,06 ml, 54,4 mmol), y se concentró para dar hidrocloruro de (1r,4r)-4-amino-1-metilciclohexanol (8,31 g, 50,2 mmol, rendimiento 101 %) como un sólido blanquecino, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

2.

3. **B. (1r,4r)-4-Hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo.** A una disolución en agitación de hidrocloruro de (1r,4r)-4-amino-1-metilciclohexanol (8,31 g, 50,2 mmol) en una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 100 ml, 100 mmol) se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (13,68 g, 62,7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. El material contenía -50 % del producto deseado como se muestra por LCMS, por lo que el material se repurificó dos veces en gel de sílice, usando 0-50% de acetato de etilo en hexanos como fase móvil. Las

fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar (1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (2,2 g, 9,59 mmol, rendimiento 19,13 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 230,5 [M+1]⁺.

4.

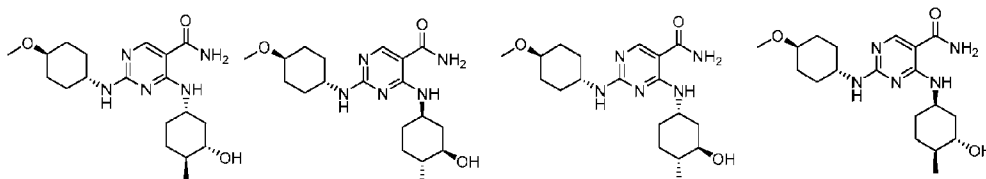
5. **C. Trifluoroacetato de (1*r*,4*r*)-4-amino-1-metilciclohexanol.** A una disolución en agitación de (1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (2,04 g, 8,90 mmol) en DCM (44 ml) se añadió TFA (13,71 ml, 178 mmol), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La reacción se concentró, el residuo se trituró dos veces con éter etílico para dar trifluoroacetato de (1*r*,4*r*)-4-amino-1-metilciclohexanol (2,106 g, 8,66 mmol, rendimiento 97 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,73 (s a., 3H), 4,39 (s a., 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]⁺.

6.

7. **D. 2-((1*r*,4*R*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución en agitación de 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (0,432 g, 1,374 mmol; síntesis descrita aquí) y trifluoroacetato de (1*r*,4*r*)-4-amino-1-metilciclohexanol (0,435 g, 1,786 mmol) en dioxano (2,75 ml) se añadió DIEA (0,718 ml, 4,12 mmol), y la disolución resultante se agitó a 110 °C durante 23 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC (20-100 % de metanol en agua). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron, y el residuo se trituró con acetonitrilo. El precipitado resultante se recogió para proporcionar 2-((1*r*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,0483 g, 0,133 mmol, rendimiento 9,67 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,91 (d, *J*=6,64 Hz, 1H), 8,34 (s a., 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]⁺.

8.

Ejemplo 17: 4-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*S*)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida;
4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida;
4-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*S*)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida;
4-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. 2-((1*s*,4*s*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)isoindolin-1,3-diona.** A una disolución en agitación de (1*s*,4*s*)-4-amino-1-metilciclohexanol (10 g, 77 mmol; preparado como se describe en la publicación de Sol. Int. PCT WO2010/027500) y carbonato de potasio (18,72 g, 135 mmol) en agua (155 ml) a 0 °C se añadió N-carbetoxtalimida (18,66 g, 85 mmol), y la disolución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión fina se filtró, se resuspendió en 100 ml de agua, y se volvió a filtrar para proporcionar 2-((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)isoindolin-1,3-diona (11,413 g, 44,0 mmol, rendimiento 56,9 %) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺.

2.

3. **B. 2-(4-Metilciclohex-3-enil)isoindolin-1,3-diona.** 2-((1*s*,4*s*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)isoindolin-1,3-diona (4,6568 g, 17,96 mmol) e hidrogenosulfato de potasio (4,89 g, 35,9 mmol) se combinaron y se calentaron hasta 140 °C durante 20 min. No se observó reacción, por lo que se añadieron agua (11,22 ml) y ácido sulfúrico (7,66 ml, 144 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 2 h. La suspensión bruta se enfrió hasta temperatura ambiente, y se vertió en 200 ml de hielo triturado/agua, se agitó vigorosamente durante 30 minutos, y después se filtró para dar el producto bruto como un sólido blanco. El sólido blanco se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo en hexanos), y las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-(4-metilciclohex-3-enil)isoindolin-1,3-diona (3,33 g, 13,80 mmol, rendimiento 77 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 242,0 [M+1]⁺.

4.

5. **C. 4-Metilciclohex-3-enamina.** A una suspensión en agitación de 2-(4-metilciclohex-3-enil)isoindolin-1,3-diona (5,24 g, 21,72 mmol) en metanol (163 ml) y DCM (54,3 ml) se añadió hidrato de hidrazina (3,69 ml, 76 mmol), y la reacción se agitó durante 15 h. A la suspensión bruta se añadieron 400 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 10 minutos y después se extrajo 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, rendimiento 100 %) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 112,2 [M+1]⁺.

6.

7. **D. 4-Metilciclohex-3-enilcarbamato de *tert*-butilo.** A una disolución en 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 añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,11 g, 32,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción bruta se concentró, y después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 4-metilciclohex-3-enilcarbamato de tert-butilo (1,65 g, 7,81 mmol, rendimiento 36,0 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,72 (d, *J*=7,42 Hz, 1H), 5,26 (s a., 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]⁺.

8.

9. **E. 3-Hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo.** A una disolución en agitación de 4-metilciclohex-3-enilcarbamato de tert-butilo (1,5844 g, 7,50 mmol) en THF (94 ml) a 0 °C se añadió complejo de borano-THF 1 M (33,7 ml, 33,7 mmol). La disolución se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se paralizó muy lentamente con agua (40,5 ml, 2249 mmol), se diluyó con etanol (39,8 ml, 682 mmol), y se basificó con disolución acuosa de hidróxido de sodio (5 N, 37,5 ml, 187 mmol). A la mezcla bifásica en agitación se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (38,3 ml, 375 mmol), y la mezcla resultante se calentó hasta 45 °C durante 20 h. La reacción bruta se paralizó con disolución acuosa saturada de sulfito de sodio (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 se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar una mezcla de cuatro isómeros de 3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo (relación trans entre los restos 3-hidroxi y 4-metilo) (0,9608 g, 4,19 mmol, rendimiento 55,9 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺.

10.

11. **F. Hidrocloruro de 5-amino-(trans)-2-metilciclohexanol.** A metanol agitado vigorosamente (10,47 ml), a 0 °C, se añadió cloruro de acetilo (0,893 ml, 12,57 mmol). La disolución se agitó durante 30 min, después se añadió 3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo (0,9608 g, 4,19 mmol), y la agitación se continuó durante 22 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró, y el residuo se trituró con éter etílico (2 x 50 ml) para proporcionar hidrocloruro de 5-amino-(trans)-2-metilciclohexanol (0,694 g, 4,19 mmol, rendimiento 100 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 112,2 [M+1]⁺.

12.

13. **G. 2-((trans-4-Metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución de 2-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metiltio)-pirimidin-5-carboxamida (1,24 g, 4,18 mmol; síntesis descrita aquí) en NMP (12,30 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (0,938 g, 4,18 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h mientras se dejaba alcanzar la temperatura ambiente lentamente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (120 ml), se agitó durante 10 min, y los sólidos resultantes se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a vacío a menos de 30 °C para proporcionar 2-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (1,307 g, 4,18 mmol, rendimiento 100 %) como una suspensión blanca en NMP (~10 ml). Esta suspensión bruta se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 313,5 [M+1]⁺.

14.

15. **H. 4-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((1*r*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida, 4-((1*r*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** A la mezcla de reacción bruta de 2-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (1,31 g, 4,19 mmol) en NMP (10 ml) se añadió hidrocloruro de 5-amino-(trans)-2-metilciclohexanol (0,695 g, 4,19 mmol) como una disolución en NMP (15,00 ml). A la suspensión se añadió DIEA (3,65 ml, 20,97 mmol), y la reacción se calentó hasta 100 °C durante 46 h. La NMP se eliminó por evaporación a 70 °C, el residuo se diluyó con DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-15 % de metanol en DCM). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron, y después se repurificaron mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol en DCM). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar una mezcla de cuatro productos (dos diastereómeros y sus enantiómeros correspondientes (1,665 g). RMN de la mezcla: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,35 (d, *J*=5,45 Hz, 1H), 4,50 - 4,71 (m, 1H), 4,34 (s a., 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 (s a., 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 bruto se separó mediante SFC quiral usando una columna AD-H para proporcionar 4 compuestos marcados como PICO 1 a PICO 4, siendo el PICO 1 el primer compuesto que eluye, y el PICO 4 el último compuesto que eluye. La estereoquímica de los Picos 1 a 4 se determinó mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

16.

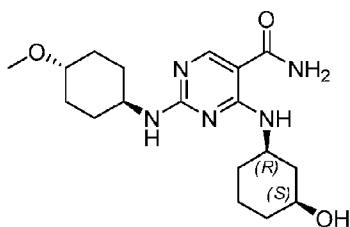
PICO 1: 4-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. 0,3482 g, 0,922 mmol, rendimiento 22 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,88 (d, *J*=6,64 Hz, 1H), 8,34 (s a., 1H), 7,07 (d, *J*=7,03 Hz, 1H), 4,58 (d, *J*=5,08 Hz, 1H), 4,10 (c, *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 (s a., 1H), 2,98 (s a., 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-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. 0,4146 g, 1,098 mmol, rendimiento 26,2 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,88 (d, *J*=6,25 Hz, 1H), 8,34 (s a., 1H), 7,07 (d, *J*=7,03 Hz, 1H), 4,57 (s a., 1H), 4,11 (s a., 1H), 3,50 - 3,67 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,17 (s a., 2H), 3,03 - 3,13 (m, 1H), 2,94 - 3,02 (m, 1H), 2,89 (c, *J*=7,16 Hz, 4H), 1,60 - 2,22 (m, 4H), 0,87 - 1,37 (m, 13H).

PICO 3: 4-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. 0,3145 g, 0,833 mmol, rendimiento 19,9 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,25 (d, *J*=7,42 Hz, 1H), 8,35 (s a., 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 (s a., 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-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. 0,4715 g, 1,249 mmol, rendimiento 29,8 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,46 - 9,75 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,57 (s a., 1H), 4,35 (s a., 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-((1*R*,3*S*)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



- A. 2-Ciclohex-2-enil-isoindol-1,3-diona.** A una disolución de 3-bromociclohexeno (500 g, 3,12 mmol) en DMF (2000 ml) se añadió ftalimida potásica (580 g, 3,12 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. 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-hidroxi-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona.** 2-Ciclohex-2-enil-isoindol-1,3-diona (520 g, 2,30 mol) y N-bromosuccinimida (416 g, 2,35 mol) se mezclaron en un codisolvente de cloroformo (3000 ml) y etanol (120 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando la HPLC mostró que el material de partida se había consumido, la mezcla de reacción se concentró para dar el residuo, que se diluyó con disolución de hidrócloruro (450 ml, 2,0 mol) y THF (2000 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con etanol (2 veces) para dar 2-(2-bromo-3-hidroxi-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona (400 g, 1,23 mol) como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 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-Hidroxi-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona.** Se añadió hidruro de tri-*n*-butilestano (430 g, 1,48 mol) a una disolución agitada de 2-(2-bromo-3-hidroxi-ciclohexil)-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 se agitó a 80 °C durante 64 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto 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. ¹H RMN (CD₃OD, 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-Hidroxi-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona y éster (1*R*,3*S*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-ciclohexílico del ácido acético.** Una disolución de 2-(3-hidroxi-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona (240 g, 0,98 mol) y lipasa B (87 g) en THF (3000 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1~2 h. Después, a la disolución se añadió éster vinílico del ácido acético (252 g, 2,88 mol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-5 h. La mezcla de reacción se filtró entonces, y el filtrado se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) para dar (1*S*,3*R*)-2-(3-hidroxi-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona (*R*_T=0,6, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1, 90 g, 0,37 mol, rendimiento: 39 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 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(1*R*,3*S*)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-ciclohexílico del ácido acético** (*R*_T=0,2, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1, 110 g, 0,38 mol, rendimiento: 39 %) como un sólido blanco. RMN H¹ (CD₃OD, 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),

10.

11. **E. (1S,3R)-3-Amino-ciclohexanol.** A una disolución de (1S,3R)-2-(3-hidroxi-ciclohexil)-isoindol-1,3-diona (90 g, 0,37 mol) en etanol (1500 ml) se añadió hidrazina (90 g, 1,8 mol), y la disolución de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La disolución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar (1S,3R)-3-amino-ciclohexanol (25 g, 0,21 mmol) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CD₃OD, 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).

12.

13. **F. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo.** A una disolución en agitación de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-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 añadió DIEA (4,93 ml, 28,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 2 h, se retiró del calor y se concentró, después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20-100 % de acetato de etilo/hexano). Las fracciones del producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (5 g, 16,06 mmol, rendimiento 85 %) como una espuma blanca. MS (ESI) m/z 312,1 [M+1]⁺.

14.

15. **G. Ácido 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico.** A una disolución en agitación de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (5 g, 16,06 mmol) en etanol (50 ml) se añadió hidróxido de sodio 2 M (20 ml, 40,0 mmol). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición de ácido cítrico saturado. El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar ácido 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (4,5 g, 15,88 mmol, rendimiento 99 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,21 (s a., 1 H), 8,44 - 8,54 (m, 2 H), 4,74 (d, J=3,90 Hz, 1 H), 3,97 - 4,12 (m, 1 H), 3,56 (d, J=3,12 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 1,84 (d, J=10,15 Hz, 1 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 1,11 - 1,36 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 284,1 [M+1]⁺.

16.

17. **H. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** Se disolvieron ácido 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (4,5 g, 15,88 mmol) y HATU (9,06 g, 23,82 mmol) en DMF (75 ml), y se dejó agitar durante 5 min a temperatura ambiente antes de añadir cloruro de amonio (4,25 g, 79 mmol) y DIEA (13,87 ml, 79 mmol). La reacción se volvió amarilla tras la adición de la base. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h, y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio, de filtrar y de concentrar para proporcionar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (4,19 g, 14,84 mmol, rendimiento 93 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 283,2 [M+1]⁺.

18.

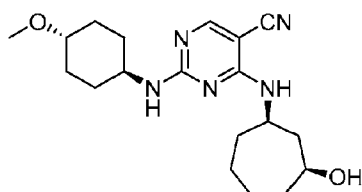
19. **I. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida.** A una suspensión en agitación de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (302 mg, 1,070 mmol) en DCM (10 ml) y acetona (10 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (479 mg, 2,139 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción bruta se paralizó mediante adición de 10 ml de disolución de tiosulfato de sodio al 10 %, se agitó durante 5 minutos, y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (259 mg, 0,824 mmol, rendimiento 77 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 315,2 [M+1]⁺.

20.

21. **J. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución en agitación de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (0,178 g, 0,566 mmol) y (1r,4r)-4-metoxiciclohexanamina (0,146 g, 1,132 mmol) en DMSO (1,132 ml) se añadió DIEA (0,395 ml, 2,265 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 17 h. La mezcla de reacción bruta se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-15 % de metanol/acetato de etilo). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida (0,08 g, 0,220 mmol, rendimiento 38,9 %) como un sólido de color canela claro. ¹H RMN (CD₃OD, 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]⁺.

22.

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



A. 4-Cloro-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo. (1r,4r)-4-Metoxiciclohexanamina (6,37 g, 49,3 mmol), 2,4-dicloropirimidin-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 y sal), y se agitaron a la misma temperatura durante 5 h. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante la noche mientras la temperatura subía lentamente hasta la temperatura ambiente. El análisis de la mezcla de reacción por LC/MS mostró la formación de productos con una relación de alrededor de 3:7. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente secante se eliminó por filtración, y la disolución se concentró. La mezcla bruta resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-cloro-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (5,79 g, 21,71 mmol, rendimiento 62,9 %; ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 8,74 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,60 - 8,72 (m, 1 H), 3,58 - 3,80 (m, 1 H), 3,18 (d, *J*=2,0 Hz, 3 H), 2,97 - 3,12 (m, 1 H), 1,96 (d, *J*=10,9 Hz, 2 H), 1,83 (d, *J*=10,5 Hz, 2 H), 1,21 - 1,39 (m, 2 H), 1,06 - 1,22 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 267,2 [M+1]⁺) como un sólido blanco y 2-cloro-4-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (2,5 g, 9,37 mmol, 27,2 % rendimiento; ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 8,50 (s, 1 H), 8,31 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 3,90 (dtd, *J*=11,6, 7,6, 4,1 Hz, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,98 - 3,10 (m, 1 H), 1,98 (d, *J*=10,5 Hz, 2 H), 1,77 (d, *J*=11,3 Hz, 2 H), 1,36 - 1,54 (m, 2 H), 1,05 - 1,22 (m, 2 H). MS (ES) *m/z* 267,1 [M+1]⁺) como un sólido blanco.

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

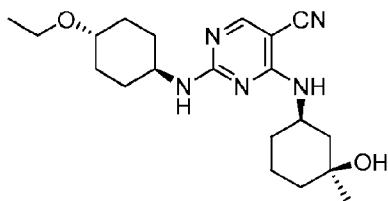
4-Cloro-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (50 mg, 0,187 mmol), diacetoxipaladio (42,1 mg, 0,187 mmol) y formiato de amonio (59,1 mg, 0,937 mmol) en metanol (1 ml) se agitaron a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de celite. La disolución resultante se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida (0-15 % de metanol en DCM) para dar 2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz; medido a temperatura ambiente): δ ppm 8,66 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 8,59 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 3,62 - 3,77 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 2,99 - 3,12 (m, 1 H), 1,90 - 2,02 (m, 2 H), 1,84 (d, *J*=10,5 Hz, 2 H), 1,21 - 1,37 (m, 2 H), 1,06 - 1,21 (m, 2 H).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz; medido a 80 °C): δ ppm 8,57 (s a., 1 H), 7,91 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H), 3,68 - 3,85 (m, 1 H), 3,05 - 3,16 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,92 - 2,05 (m, 2 H), 1,87 (d, *J*=10,2 Hz, 2 H), 1,26 - 1,41 (m, 2 H), 1,11 - 1,26 (m, 2 H).

Se aplicó el mismo método descrito anteriormente al 2-cloro-4-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo para dar 4-((1R,4R)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz; medido a temperatura ambiente): δ ppm 8,56 (d, *J*= 15,2 Hz, 1 H), 7,74 - 7,91 (m, 1 H), 3,86 - 4,11 (m, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 3,12 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 1,92 - 2,04 (m, 2 H), 1,78 (d, *J*=10,5 Hz, 2 H), 1,35 - 1,52 (m, 2 H), 1,05 - 1,18 (m, 2 H). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz; medido a 80 °C): δ ppm 8,53 (d, *J*=28,1 Hz, 1 H), 7,47 (s a., 1 H), 3,93 - 4,08 (m, 1 H), 3,16 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 1,91 - 2,07 (m, 2 H), 1,84 (d, *J*=10,5 Hz, 2 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,10 - 1,21 (m, 2 H).

B. Hidrocloruro de (1S,3R)-3-aminocicloheptanol. A metanol agitado vigorosamente (60 ml), a 0 °C, se añadió cloruro de acetilo (5,11 ml, 72,0 mmol), y la mezcla resultante se dejó agitar durante 30 min. Se añadió (1R,3S)-3-hidroxicicloheptilcarbamato de tert-butilo (5500 mg, 23,98 mmol; síntesis descrita aquí), y después la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite, que se trituró con éter etílico (100 ml) durante la noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida durante unas pocas horas para dar hidrocloruro de (1S,3R)-3-aminocicloheptanol (3780 mg, 22,82 mmol, rendimiento 95 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 (s a., 3 H), 4,69 (d, *J*=7,42 Hz, 1 H), 3,64 (t, *J*=8,79 Hz, 1 H), 3,07 - 3,21 (m, 1 H), 2,05 (d, *J*=12,89 Hz, 1 H), 1,69 - 1,94 (m, 2 H), 1,28 - 1,68 (m, 7 H). MS (ESI) *m/z* 130,1 [M+1]⁺.

C. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo. A una disolución en agitación de 4-cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (200 mg, 0,750 mmol) e hidrocloruro de (1S,3R)-3-aminocicloheptanol (186 mg, 1,125 mmol) en DMF (4 ml) se añadió DIEA (0,458 ml, 2,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 4 h, y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. La DMF se eliminó a presión reducida, y el residuo restante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo + 10 % de amoníaco 7 N en metanol en hexanos) para proporcionar 4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (210 mg, 0,584 mmol, rendimiento 78 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,07 - 8,23 (m, 1 H), 7,06 - 7,61 (m, 2 H), 4,49 - 4,63 (m, 1 H), 4,00 - 4,27 (m, 1 H), 3,55 - 3,82 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,00 - 3,16 (m, 1 H), 1,07 - 2,08 (m, 18 H). MS (ESI) *m/z* 360,5 [M+1]⁺.

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

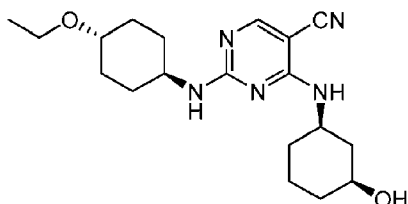
1. **A. (1r,4r)-4-(Tritilamino)ciclohexanol.** A una disolución enfriada (0 °C) de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (10 g, 87 mmol) en DCM (250 ml) y TEA (11,2 g, 112 mmol) se añadió cloruro de tritilo (24,2 g, 87 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para paralizar la reacción, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración a vacío dieron el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (50 % de acetato de etilo en DCM) para proporcionar el compuesto del título (24,8 g, 70 mmol, rendimiento 80 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 243,2 [M - 4-aminociclohexanol]⁺.
- 2.
3. **B. (1r,4r)-4-Etoxi-N-tritilciclohexanamina.** A una disolución enfriada (0 °C) de (1r,4r)-4-(tritilamino)ciclohexanol (15,0 g, 42 mmol) en DMF (100 ml) se añadió hidruro 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 en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio para paralizar la reacción, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración a vacío dieron el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (11,9 g, 31 mmol, rendimiento 79 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56-7,54 (m, 6H), 7,27-7,20 (m, 6H), 7,18-7,14 (m, 3H), 3,42-3,38 (c, 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]⁺.
- 4.
5. **C. (1r,4r)-4-Etoxiciclohexanamina.** A una disolución enfriada (0 °C) de (1r,4r)-4-etoxi-N-tritilciclohexanamina (13,1 g, 34 mmol) en DCM (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (18 ml) a 0 °C. La mezcla resultante era de color rojo oscuro. Se añadió trietilsilano (5 ml) hasta que la mezcla resultante fue incolora. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos más. Después de eliminar todos los volátiles a vacío, el residuo se secó adicionalmente a alto vacío durante 2 h para dar el producto bruto como un sólido blanco. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo y disolución acuosa de hidrócloruro (150 ml, 0,25 mol/l). La capa orgánica se eliminó, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. La concentración de la capa acuosa a alto vacío dio la sal de hidrócloruro bruta de la amina deseada (6,1 g, 34 mmol, rendimiento 100 %) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 144,0 [M+H]⁺.
- 6.
7. **D. 4-Cloro-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución enfriada (-60 °C) de (1r,4r)-4-etoxiciclohexanamina (6,82 g, 37,9 mmol) y 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo (6 g, 34,5 mmol) en THF (115 ml) se añadió DIEA (15,02 ml, 86 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 h, y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (14 % de acetato de etilo en éter de petróleo). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-cloro-4-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo (3,33 g, 11,86 mmol, rendimiento 34,4 %) y 4-cloro-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (5,5 g, 19,59 mmol, rendimiento 56,8 %; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 - 8,87 (m, 2 H), 3,61 - 3,86 (m, 1 H), 3,44 (dd, J=7,03, 2,34 Hz, 2 H), 3,12 - 3,26 (m, 1 H), 1,75 - 2,15 (m, 4 H), 1,13 - 1,44 (m, 4 H), 1,08 (td, J=6,93, 1,76 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 281,1 [M+1]⁺) como sólidos blancos. La regioquímica del isómero principal se confirmó mediante comparación con los espectros de protón del 4-cloro-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (síntesis descrita aquí).
- 8.
9. **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 añadió (clorometil)benceno (15,01 ml, 130 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante la noche. Una vez completada la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió entonces en DCM (250 ml), y se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-80 % de acetato de etilo en hexanos) para producir (1S,3R)-3-(dibencilamino)ciclohexanol (11,70 g, 91%) como un aceite amarillo espeso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺.

11. **F. (R)-3-(Dibencilamino)ciclohexanona.** Se disolvió cloruro de oxalilo (3,81 ml, 43,6 mmol) en DCM seco (150 ml), y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota DMSO (6,75 ml, 95,0 mmol) en DCM seco (20 ml) a la mezcla de reacción, y la reacción se agitó durante 15 minutos a -78 °C. A continuación, se añadió gota a gota (1S,3R)-3-(dibencilamino)-ciclohexanol (11,7 g, 39,6 mmol) en DCM seco (100 ml) usando un embudo de adición, y la reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Después se añadió TEA (27,6 ml, 198 mmol), y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. El baño de hielo seco se retiró, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 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 producir (R)-3-(dibencilamino)ciclohexanona (10,2 g, 88 %) como un sólido de color canela. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺.
- 12.
13. **G. (3R,SR)-N,N-Dibencil-1-oxaespиро[2.5]octan-5-amina y (3S,SR)-N,N-dibencil-1-oxaespиро[2.5]octan-5-amina.** A una disolución 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 añadió *tert*-butóxido de sodio (6,68 g, 69,5 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción como lo indican LCMS y TLC, la reacción se paralizó con 1 l de agua, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 800 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se secó para producir una mezcla de (3R,SR)-N,N-dibencil-1-oxaespиро[2.5]octan-5-amina y (3S,SR)-N,N-dibencil-1-oxaespиро[2.5]octan-5-amina (10,6 g, 99 %) como un sólido amarillo. La mezcla se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 308,4 [M+1]⁺.
- 14.
15. **H. (1R,3R)-3-(Dibencilamino)-1-metilciclohexanol y (1S,3R)-3-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol.** A una mezcla de hidruro de litio y aluminio sólido (95 % de LAH, 3,47 g, 87 mmol) en THF (230 ml) se añadió muy lentamente una disolución transparente de color amarillo pálido de la mezcla descrita anteriormente de (3R,5R)-N,N-dibencil-1-oxaespиро[2.5]octan-5-amina y (3S,SR)-N,N-dibencil-1-oxaespиро[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 hasta temperatura ambiente, y después se calentó a 65 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo, y después se diluyó con THF (100 ml), se enfrió hasta 0 °C, y mientras se agitaba, se añadió gota a gota una disolución saturada de sulfato de sodio acuoso hasta que la reacción dejó de burbujear. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y después se filtró a través de Celite en un embudo de fritura gruesa en un matraz de fondo redondo. La torta del filtro se lavó minuciosamente con THF, y el filtrado incoloro se concentró a presión reducida. La mezcla bruta resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-60 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el isómero que eluye más rápido (1R,3R)-3-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (5,5 g, 50 %; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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 que eluye más lento (1S,3R)-3-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (5,1 g, 47%; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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 espeso. Se usaron un experimento RMN COSY y los datos de RMN ¹H dados anteriormente para verificar la regioquímica de los aminoalcoholes. Para el isómero de elución más lenta, se observó un NOE (mediante el experimento NOESY) entre los protones del carbono ciclohexílico del grupo amino y el carbono del grupo metilo. Esto verifica una relación *cis* entre estos dos grupos funcionales (una relación *trans*, que carece de esta proximidad espacial, no mostraría tal efecto), lo que a su vez confirma que este isómero es (1S,3R)-3-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol.
- 16.
17. **I. (1S,3R)-3-Amino-1-metilciclohexanol.** Una disolución de (1S,3R)-3-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (5,0 g, 16,16 mmol) en etanol (150 ml) se trató con hidróxido de paladio sobre carbón, y se agitó bajo un globo lleno con gas hidrógeno durante la noche. Una vez completada la reacción como se indica por LCMS, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró para producir (1R,3R)-3-amino-1-metilciclohexanol (1,3 g, 62 %) como un aceite amarillo espeso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,87 (s a., 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]⁺.
- 18.
19. **J. 2-((1R,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** Se disolvieron 4-cloro-2-((1R,4R)-4-etoxiciclohexilamino)pirimidin-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) en DMF (3,5 ml) en un vial con tapa de rosca. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de completar la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se condensó, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones del producto deseado se combinaron y se concentraron para dar 2-((1R,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (0,356 g, rendimiento 76 %, 98,0 % puro) como un sólido

blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 (c, $J = 7,03$ 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 $[\text{M}+1]^+$.

20.

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



1. **A. 2-Cloro-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo y 4-cloro-2-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** 2,4-Dicloropirimidina-5-carbonitrilo (900 mg, 5,17 mmol) en etanol anhidro (5 ml) y (1*R*,3*S*)-3-amino-ciclohexanol (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 se añadió gota a gota DIEA (1,0 g, 7,75 mmol). La mezcla se agitó a -60°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante la noche. Las fracciones volátiles se eliminaron, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 9,1 %-33 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-cloro-2-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo (600 mg, 2,38 mmol, rendimiento 46 %) como un sólido blanco, y 2-cloro-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (270 mg, 1,07 mmol, rendimiento 20 %; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 8,46 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H), 4,83 (d, $J = 3,90$ Hz, 1 H), 3,95 - 4,11 (m, 1 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 1,93 (d, $J = 11,71$ Hz, 1 H), 1,60 - 1,84 (m, 3 H), 1,03 - 1,50 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 253,2 $[\text{M}+1]^+$) como un sólido blanco. La regioquímica del regioisómero minoritario se confirmó en la etapa B a continuación.

2.

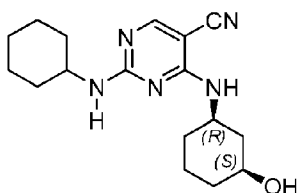
3. **B. (1*S*3*R*)-3-(5-(Aminometil)pirimidin-4-ilamino)ciclohexanol.** A una mezcla de 2-cloro-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo (70 mg, 0,277 mmol) e hidróxido de amonio (500 μl , 12,84 mmol) en etanol (4 ml) se añadió níquel Raney (16,26 mg, 0,277 mmol). La mezcla resultante se evacuó, y después se agitó bajo un globo de hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente durante la noche. El etanol se eliminó a vacío, y el residuo restante se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (5-80 % de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en agua + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en metanol (5 ml), se hizo pasar sobre un tubo SPE de resina Varian StratoSpheres HCO₃ para la eliminación de TFA (equiv. de bicarbonato de 0,9 mmol), y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite que se usó solo para fines de RMN. La regioquímica se confirmó por la presencia de dos picos aromáticos distintos en el espectro de RMN ^1H y la observación de una señal NOE entre los hidrógenos de metileno en C5 y solo uno de estos picos aromáticos en el espectro NOESY.. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,32 (d, $J = 7,48$ Hz, 1 H), 4,67 (d, $J = 3,87$ Hz, 1 H), 3,88 - 4,01 (m, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 3,49 (d, $J = 3,61$ Hz, 1 H), 2,06 - 2,16 (m, 1 H), 1,99 (s a., 2 H), 1,81 (t, $J = 13,28$ Hz, 2 H), 1,69 (dt, $J = 13,35, 3,51$ Hz, 1 H), 1,01 - 1,35 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 223,5 $[\text{M}+1]^+$.

4.

5. **C. 2-((1*r*,4*R*)-4-Etoxiciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 2-cloro-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (270 mg, 1,07 mmol), hidrocloreto de (1*r*,4*r*)-4-etoxiciclohexanamina (289 mg, 1,60 mmol; síntesis descrita aquí) y carbonato de cesio (698 mg, 2,14 mmol) en *n*-butanol anhidro (10 ml) se agitó a 80°C durante 1 día, y después a 120°C durante 5 h. La mezcla se extrajo entre agua y DCM. La capa orgánica se combinó, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 9,1 %-33 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-((1*r*,4*R*)-4-etoxiciclohexil-amino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (202 mg, 0,56 mmol, rendimiento 52 %) como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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 (c, $J = 6,8$, 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 $[\text{M}+1]^+$.

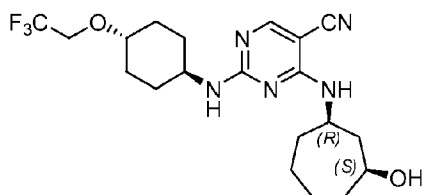
6.

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



A. 2-(Ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo. Una disolución de ciclohexanamina (0,181 ml, 1,583 mmol) en DMSO (5 ml), 2-cloro-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo (0,200 g, 0,791 mmol; síntesis descrita aquí) 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 hasta temperatura ambiente y se concentró. El bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 % - 70 % de acetato de etilo (que contiene 10 % de metanol saturado con amoníaco) en hexanos. Las fracciones del producto deseadas se combinaron y se concentraron para producir 2-(ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo (0,220 g, rendimiento 88 %, 98,1 % puro) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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]⁺.

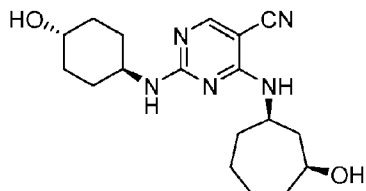
Ejemplo 23: 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo



- A. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución en agitación de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (0,4 g, 2,155 mmol) e hidrocloreto de (1S,3R)-3-aminocicloheptanol (0,428 g, 2,59 mmol; síntesis descrita aquí) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (1,126 ml, 6,46 mmol), y se agitó a 60 °C durante 1 h. La LCMS muestra que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se vertió en agua (50 ml). La suspensión se agitó durante cinco minutos, y después se filtró para proporcionar 4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (0,404 g, 1,451 mmol, rendimiento 67,4 %) como un sólido blanquecino; ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 8,39 (s, 1 H), 8,00 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 4,21 (s a., 1 H), 3,74 (td, *J* = 8,5, 4,1 Hz, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 1,66 - 1,97 (m, 5 H), 1,35 - 1,66 ppm (m, 5 H); MS (ESI) *m/z* 138,1 [M+1]⁺.

- B. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** Se disolvió 4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (381 mg, 1,369 mmol) en NMP (7 ml). A 0 °C, mCPBA (675 mg, 3,01 mmol) se añadió entonces en porciones, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. A la mezcla de reacción se añadió (1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexanamina (0,405 g, 2,054 mmol) (preparada como se describe aquí) y DIEA (0,956 ml, 5,48 mmol), y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 80 °C durante 30 min, después de lo cual la LCMS mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 h, durante las cuales precipitó el producto deseado. El producto se filtró, y el sólido recogido se lavó con agua, después con hexanos, y se secó a vacío para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (0,444 g, 1,039 mmol, rendimiento 76 %) como un sólido de color canela; ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 8,08 - 8,22 (m, 1 H), 7,06 - 7,59 (m, 2 H), 4,51 - 4,60 (m, 1 H), 4,01 - 4,24 (m, 1 H), 3,54 - 3,78 (m, 2 H), 3,44 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,11 - 3,24 (m, 1 H), 1,88 - 2,05 (m, 4 H), 1,12 - 1,88 (m, 14 H), 1,08 ppm (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 374,2 [M+1]⁺.

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

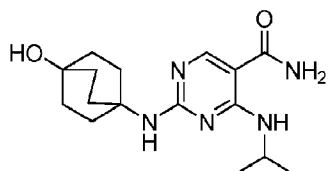


- A. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidin-5-carbonitrilo.** Se disolvió 4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (457 mg, 1,642 mmol; síntesis descrita aquí) en NMP (10 ml). Después se añadió en porciones, a 0 °C, mCPBA (736 mg, 3,28 mmol), y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La LCMS indicó consumo del material de partida y la formación de intermedio de sulfona. Esta reacción se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 311,1 [M+1]⁺.
- B. 4-((1R,3S)-3-Hidroxicicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** A la mezcla de reacción de la etapa anterior se añadió hidrocloreto 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 durante 1 h, y después la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-10 % de metanol saturado con amoníaco en DCM) para proporcionar 4-((1R,3S)-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-2-((1R,4R)-4-hidroxibiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (0,250 g, 0,724 mmol, rendimiento 44,0 %) como un sólido de color canela. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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]⁺.

4.

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



1. **A. Ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo.** A una disolución agitada de ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico (100 g, 0,58 mol) en metanol anhidro (800 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (208 g, 1,75 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se concentró entonces, y el residuo se vertió en agua. La mezcla se extrajo 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 a presión reducida proporcionó ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (105 g, 0,53 moles, rendimiento 90,5 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2.

3. **B. 1-(2-Cloroetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo.** A una disolución de diisopropilamina (88 ml, 0,62 mol) en THF anhidro (500 ml) se añadió n-butil litio (240 ml, 0,6 mol, disolución 2,5 M en hexano) durante 20 minutos a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. 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 añadió diisopropilamina de litio (recién preparada anteriormente) durante 30 min a -40 °C. Después de agitar durante 1 h a esta temperatura, se añadió 1-bromo-2-cloroetano (42 ml, 0,5 mol) durante 1 h. La mezcla se agitó durante 3 h a -78 °C, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico acuoso (3 N, 420 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. La capa acuosa se extrajo 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 a presión reducida proporcionó 1-(2-cloroetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (116 g, rendimiento 88 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

4.

5. **C. Biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo.** A una disolución de diisopropilamina (77 ml, 0,54 mol) en THF anhidro (500 ml) se añadió n-butil litio (210 ml, 0,53 mol, disolución 2,5 M en hexano) durante 20 min a -78 °C. Después, la mezcla se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. 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 añadió diisopropilamina de litio (recién preparada anteriormente) durante 30 min a -40 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a -78 °C, y después se agitó durante la noche dejando calentar hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 300 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (58 g, 0,25 mol, rendimiento 50 % en dos etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,65 (s, 6H), 1,81 (s, 12H).

6.

7. **D. Ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.** Se calentó a reflujo una disolución de biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (58,0 g, 0,25 mol) en metanol (600 ml). A esta disolución se añadió una disolución de hidróxido de potasio (9,8 g, 0,175 mol) en metanol (100 ml) y agua (12 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 24 h. Después, el disolvente se eliminó, y el residuo se diluyó con agua. La disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) para recuperar el material de partida (22,0 g), y la capa acuosa se acidificó a pH 3 mediante adición de ácido clorhídrico. Se formó un precipitado, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos combinados 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%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,65 (s, 3H), 1,81 (s, 12H); MS (ESI) m/z 211,3 [M-H]⁻.

8.

9. **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 añadió una

disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (51,8 ml, 51,8 mmol). Después, se añadió una disolución de nitrato de plata (8,8 g, 51,9 mol) en agua (10 ml). El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua, con acetona y con éter dietílico, y se secó a vacío a 115 °C durante 4 h. La (4-(metoxycarbonil)-bicyclo[2.2.2]octano-1-carboniloxi)plata obtenida (15,3 g, 47,9 mmol) se suspendió en hexano (125 ml), después se añadió bromo (7,7 g, 48,1 mmol) a la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido, y la torta del 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 después se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración a vacío dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,2 g, 0,17 mol, rendimiento 33 % en dos etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,64 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 6H), 1,98-1,94 (m, 6H).

10.
11. **F. Ácido 4-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.** 4-Bromobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (17,0 g, 69,0 mol) se sometió a reflujo en una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1500 ml, 1 %) durante 24 h. Después de enfriar, la disolución 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, rendimiento 89 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 169,2 [M-H].

12.
13. **G. 4-Hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de bencilo.** A una disolución de ácido 4-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (10,4 g, 61,1 mmol) en dioxano (150 ml) se añadió DIEA (11,8 g, 91,5 mmol), difenilfosforilazida (25 g, 91,5 mmol) y alcohol bencílico (131 g, 1,22 mol). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Después, la reacción se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano y el alcohol bencílico (100°C, 2 mm Hg). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol al 5 % en DCM) para dar el producto del título (15,4 g, 54 mmol, rendimiento 91 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35-7,30 (m, 5H), 5,03 (s, 2H), 4,55 (s a, 1H), 2,01-1,95 (m, 6H), 1,77-1,72 (m, 6H); MS (ESI) m/z 276,3 [M+H]⁺.

14.
15. **H. Hidrocloruro de 4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-ol.** A una disolución de 4-hidroxibicyclo[2.2.2]octan-1-ilcarbamato de bencilo (14,8 g, 53 mmol) en metanol (200 ml) se añadió paladio sobre carbón (0,5 g, 10 %). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de hidrógeno (50 Psi) durante la noche, y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró, y el residuo se añadió a ácido clorhídrico en metanol (10 %, 50 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró nuevamente, y se añadió THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el precipitado se recogió y se secó para dar el producto del título (6,7 g, 36 mmol, rendimiento 70 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,00 (s, 3H), 4,48 (s a, 1H), 1,76-1,80 (m, 6H), 1,58-1,61 (m, 6H). MS (ESI) m/z 142,1 [M+1]⁺.

16.
17. **I. 4-(Isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-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 hasta temperatura ambiente, el disolvente se concentró a presión reducida, y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se evaporaron para dar 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (10,10 g, 39,5 mmol, rendimiento 92 %) como un aceite incoloro. MS (ESI) m/z 256,1 [M+1]⁺.

18.
19. **J. Ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico.** En un matraz de fondo redondo, se disolvió 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (10,97 g, 43,0 mmol) en etanol (150 ml), seguido de la adición de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 129 ml, 129 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió lentamente una disolución acuosa de ácido cítrico (2 M, 129 ml, 258 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y los sólidos se lavaron dos veces con agua (2 x 50 ml) y después se secaron en una estufa de vacío a 45 °C durante la noche para proporcionar ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (8,38 g, 36,9 mmol, rendimiento 86 %); MS (ESI) m/z 228,4 [M+1]⁺.

20.
21. **K. 4-(Isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** Se combinaron ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (8,38 g, 36,9 mmol) y HATU (21,03 g, 55,3 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, seguido de la adición de DMF (92 ml). Después de eso, se añadieron hidrocloruro de amoníaco (9,86 g, 184 mmol) y DIEA (32 ml, 184 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a presión reducida, y se añadió agua (150 ml). La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (8 g, 35,4 mmol, rendimiento 96 %); MS (ESI) m/z 227,4 [M+1]⁺.

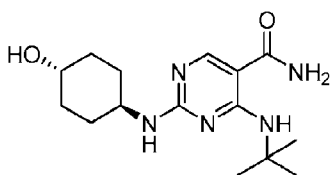
22.

23. **L. 4-(Isopropilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida y 4-(Isopropilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución de 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-

carboxamida (641 mg, 2,8 mmol) en NMP (6 ml) se añadió mCPBA (852 mg, 4,2 mmol, 85 % de pureza) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, se añadió agua (25 ml), que disolvió la suspensión durante un breve periodo de tiempo solo para formar otro precipitado espeso, que se separó por filtración. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para dar la mezcla del título en NMP, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 243,3, 259,2 [M+1]⁺.

24.
25. **M. 2-(4-Hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-4-(isopropilamino)-pirimidin-5-carboxamida.** A la disolución de 4-(isopropilamino)-2-(metilsulfinil)-pirimidin-5-carboxamida y 4-(isopropilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida en NMP (de la etapa anterior, 2,8 mmol), se añadieron hidrócloruro de 4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-ol (500 mg, 2,8 mmol), DIEA (1,1 g, 8,4 mmol), y se calentaron a 100 °C durante 3 días. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina para dar el producto final (74,1 mg, rendimiento 8,2%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,88 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,5-6,5 (s a, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,11 (s a, 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+H]⁺; Pureza = 96,5 % at 214 nm, Pureza = 97,7 % at 254 nm.

26. **Ejemplo 26: 4-(tert-Butilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida**



1. **A. 4-(tert-Butilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-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 hasta temperatura ambiente, el disolvente se concentró a presión reducida, y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se evaporaron para dar 4-(tert-butilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (3,20 g, 11,86 mmol, rendimiento 92 %) como un aceite incoloro. MS (ESI) m/z 269,5 [M+1]⁺.

2.
3. **B. Ácido 4-(tert-butilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico.** En un matraz de fondo redondo, se disolvió 4-(tert-butilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (3,2 g, 11,88 mmol) en etanol (40 ml), seguido de la adición de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (35,6 ml, 35,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Después de eso, se añadió lentamente una disolución acuosa de ácido cítrico 2 M (35,6 ml, 71,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y los sólidos se lavaron dos veces con agua (2 x 50 ml), y después se secaron en una estufa de vacío a 45 °C durante la noche para proporcionar ácido 4-(tert-butilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (2,83 g, 11,73 mmol, rendimiento 99 %). MS (ESI) m/z 242,3 [M+1]⁺.

4.
5. **C. 4-(tert-Butilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** Ácido 4-(tert-butilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (2,83 g, 11,73 mmol) y hexafluorofosfato (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) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 250 ml, seguido de la adición de DMF (29 ml). Después de eso, se añadieron hidrócloruro de amoníaco (3,14 g, 58,6 mmol) y DIEA (10,21 ml, 58,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a presión reducida, y se añadió agua (150 ml). La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar 4-(tert-butilamino)-2-(metiltio)-pirimidin-5-carboxamida (2,54 g, 10,57 mmol, rendimiento 90 %). MS (ESI) m/z 241,2 [M+1]⁺.

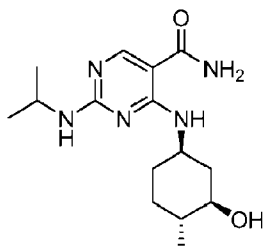
6.
7. **D. 4-(tert-Butilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución en agitación de 4-(tert-butilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (0,6 g, 2,497 mmol) en NMP (5 ml) se añadió mCPBA (0,839 g, 3,74 mmol) a 0 °C, y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La LCMS mostró una conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 273,2 [M+1]⁺.

8.
9. **E. 4-(tert-Butilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida.** A la disolución de 4-(tert-butilamino)-2-(metilsulfonyl)-pirimidin-5-carboxamida de la etapa anterior se añadió DIEA (2,181 ml, 12,49 mmol) e hidrócloruro de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (0,568 g, 3,75 mmol), y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (0-50 % de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en agua + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en metanol (5 ml), se hizo pasar sobre un tubo SPE de resina Varian StratoSpheres HCO3 para la eliminación de TFA (equiv. de bicarbonato de 0,9 mmol), y después se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(tert-butilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,350 g, 1,139 mmol, rendimiento 45,6 %). ¹H RMN

(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 0,82 - 0,88 (m, 1 H) 1,14 - 1,30 (m, 5 H) 1,42 (s, 9 H) 1,85 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 3,38 (s a., 1 H) 3,59 (d, $J=7,42$ Hz, 1 H) 4,54 (s, 1 H) 7,02 (d, $J=7,81$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 9,18 (s, 1 H); MS(ESI): m/z 308,1 $[M+1]^+$.

10.

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



1. **A. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución en agitación de 4-cloro-2-(metiltio)-pirimidin-5-carbonitrilo (310 mg, 1,670 mmol) e hidrocloreto de (1R,2R,SR)-5-amino-2-metilciclohexanol (304 mg, 1,837 mmol; síntesis descrita aquí) en DMF (2,4 ml) se añadió DIEA (0,873 ml, 5,01 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La LCMS mostró que la reacción estaba terminada. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con 150 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 75 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite que solidificó al reposar, para proporcionar 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (418 mg, 1,503 mmol, rendimiento 90 %). MS (ESI) m/z 279,3 $[M+1]^+$.

2.

3. **B. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución de 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (400 mg, 1,437 mmol) en NMP (5 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (805 mg, 3,59 mmol), y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La disolución resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 311,4 $[M+1]^+$

4.

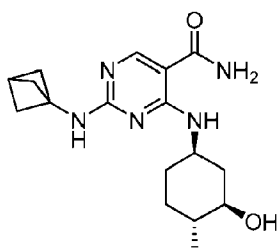
5. **C. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** A la disolución de 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo (446 mg, 1,437 mmol) de la etapa anterior se añadió propan-2-amina (0,367 ml, 4,31 mmol) y DIEA (1,004 ml, 5,75 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 4 h, y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-90 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (381 mg, 1,317 mmol, rendimiento 92 %). MS (ESI) m/z 290,2 $[M+1]^+$

6.

7. **D. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida.** Se disolvió 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (0,38 g, 1,313 mmol) en DMSO (5 ml). A esta disolución se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % (0,103 ml, 1,970 mmol) y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (0,101 ml, 0,985 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de eso, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (15 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,210 g, 0,683 mmol, rendimiento 52 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 0,94 (d, $J=6,40$ Hz, 4 H) 1,12 (d, $J=5,91$ Hz, 9 H) 1,65 (dd, $J=13,29$, 2,95 Hz, 1 H) 1,92 (s a., 1 H) 2,15 (s a., 1 H) 2,97 (s a., 1 H) 3,81 - 4,14 (m, 2 H) 4,55 (d, $J=5,41$ Hz, 1 H) 6,70 - 7,02 (m, 1 H) 8,34 (s a., 1 H) 8,92 (s a., 1 H); MS (ESI) m/z 308,0 $[M+1]^+$.

8.

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

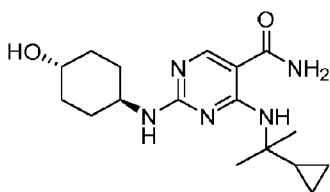


1. **A. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución de 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo (446 mg, 1,437 mmol; síntesis descrita aquí) en NMP (5 ml) se añadió hidrocloreuro de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (258 mg, 2,155 mmol; preparado según Org. Lett., 13(17): 4746-4748 (2011)) y DIEA (1,255 ml, 7,18 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 4 h, y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-90 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (381 mg, 1,216 mmol, rendimiento 85 %). MS(ESI): m/z 314,0 $[M+1]^+$.

2.
3. **B. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (0,38 g, 1,213 mmol) se disolvió en DMSO (26,9 ml), y a esta disolución se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % (0,097 ml, 1,213 mmol) y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (0,137 ml, 1,213 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 50 ml de agua con hielo. El precipitado blanco se recogió sobre 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)pirimidin-5-carboxamida (0,269 g, 0,812 mmol, rendimiento 67 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 0,94 (d, $J=6,25$ Hz, 3 H) 1,10 - 1,26 (m, 3 H) 1,68 (d, $J=10,54$ Hz, 1 H) 1,92 (d, $J=10,93$ Hz, 1 H) 2,06 (s, 6 H) 2,17 (d, $J=9,76$ Hz, 1 H) 2,46 (s, 1 H) 2,98 (s a., 1 H) 3,82 - 3,95 (m, 1 H) 4,63 (s a., 1 H) 7,16 (s a., 1 H) 7,77 (s a., 1 H) 8,11 (s a., 1 H) 8,33 (s, 1 H) 9,24 (s a., 1 H); MS(ESI): m/z 332,3 $[M+1]^+$.

4.

Ejemplo 29: 4-((2-Ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(((1r,4r)-4-hidrox ciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. 4-((2-Ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (750 mg, 4,0 mmol) en DMF (8 ml) se añadió 2-ciclopropilpropan-2-amina (400 mg, 4,0 mmol) y DIEA (1560 mg, 12,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla 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 concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (665 mg, 2,68 mmol, rendimiento 66 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z = 249,2 $[M+H]^+$.

2.

3. **B. 4-((2-Ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución en agitación de 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (665 mg, 2,68 mmol) en DMSO (4 ml) se añadió una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (0,162 ml, 30 %) y disolución acuosa de hidróxido de sodio (2,2 ml, 6 mol/l). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 min, y después se añadió agua. El producto deseado se filtró y se secó a vacío para dar el producto bruto (392 mg, 1,47 mmol, rendimiento 55 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 267,3 $[M+H]^+$.

4.

5. **C. 4-((2-Ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida y 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución enfriada (0 °C) de 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (390 mg, 1,46 mmol) en THF (6 ml) se añadió mCPBA (447 mg, 2,2 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a 0 °C. La mezcla se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (2,5 %-10 % de DCM en metanol) para dar una mezcla de 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida y 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (382 mg, 1,32 mmol, rendimiento 90 %). MS (ESI) m/z 299,1 $[M+H]^+$ y 283,1 $[M+H]^+$.

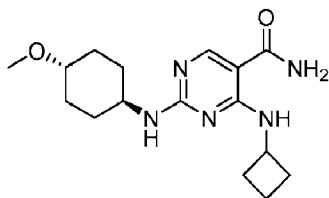
6.

7. **D. 4-((2-Ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(((1r,4r)-4-hidrox ciclohexil)-amino)pirimidin-5-carboxamida.** Una mezcla de 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida, 4-((2-ciclopropilpropan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxamida (191 mg, 0,66 mmol), (1r,4r)-4-aminociclohexanol (114 mg, 0,99 mmol), DIEA (256 g, 1,98 mmol) y NMP (5 ml) se combinaron y se calentaron a 100 °C durante la noche. La mezcla resultante se concentró, y el residuo se purificó por HPLC (5-95 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar el compuesto del título (129,5 mg, 0,39 mmol, rendimiento 59 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 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=11,6Hz, 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]⁺.

8.

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



1. **A. 4-(Ciclobutilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución en agitación de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (2 g, 10,8 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 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 h. 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 se concentraron para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (1,7 g, 7,7 mmol, rendimiento 71 %). MS (ESI) m/z = 221,2[M+H]⁺.

2.

3. **B. 4-(Ciclobutilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carbonitrilo y 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carbonitrilo.** Se disolvió 4-(ciclobutilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (1,7 g, 7,7 mmol) en DCM (30 ml), y se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla, se añadió en porciones mCPBA (4,6 g, 23 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar una mezcla de 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carbonitrilo y 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carbonitrilo como un aceite espeso de color amarillo (1,6 g bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z = 237,2/253,2 [M+H]⁺.

4.

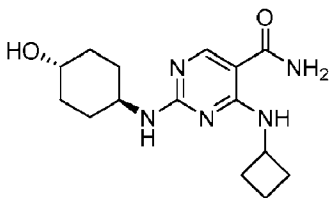
5. **C. 4-(Ciclobutilamino)-2-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo.** A la mezcla de 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carbonitrilo y 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carbonitrilo (1,6 g, bruto) de la etapa anterior se añadió (1r,4r)-4-metoxiciclohexanamina (0,96 g, 7,4 mmol), 1,4-dioxano (100 ml) y DIEA (4,3 g, 33,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante la noche. Después de eliminar todos los disolventes volátiles a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (33,3 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1,3 g, rendimiento 57 %). MS (ESI) m/z = 302,1 [M+H]⁺.

6.

7. **D. 4-(Ciclobutilamino)-2-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida.** A la mezcla de 4-(ciclobutilamino)-2-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (700 mg, 2,3 mmol) en DMSO (8 ml) se añadió disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (1,3 g, 30 %, 11,5 mmol), y después disolución acuosa de hidróxido de sodio (2 ml, 6 mol/l, 11,5 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h, después se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción, el producto se recogió y se secó para dar el compuesto deseado (400 mg, 1,25 mmol, rendimiento 54 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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]⁺.

8.

Ejemplo 31: 4-(Ciclobutilamino)-2-(((1r,4r)-4-hidroxiclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. 4-(Ciclobutilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carbonitrilo y 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carbonitrilo.** Se disolvió 4-(ciclobutilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (889 mg, 4,04 mmol; síntesis descrita aquí) en DCM (20 ml), y se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla, se añadió en porciones mCPBA (2,1 g, 12,1 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar una mezcla de 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carbonitrilo y 4-(ciclobutilamino)-2-

(metilsulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo como un aceite espeso de color amarillo (893 mg bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z = 237,2/253,2 $[M+H]^+$.

2.

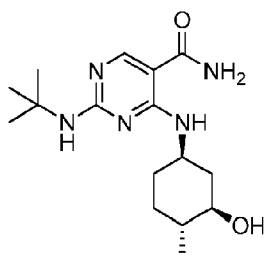
3. **B. 4-(Ciclobutilamino)-2-(((1R,4R)-4-hidroxyciclohexil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo.** A la mezcla de 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo y 4-(ciclobutilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo (424 mg, alrededor de 1,93 mmol) de la etapa anterior se añadió (1R,4R)-4-aminociclohexanol (244 mg, 2,12 mmol), 1,4-dioxano (50 ml) y DIEA (1,2 g, 9,65 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante la noche. Después de eliminar todos los disolventes volátiles a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para obtener el producto deseado como un sólido blanco (305 mg, 1,06 mmol, rendimiento 55,4 %). MS (ESI) m/z = 288,2 $[M+H]^+$.

4.

5. **C. 4-(Ciclobutilamino)-2-(((1R,4R)-4-hidroxyciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución de 4-(ciclobutilamino)-2-(((1R,4R)-4-hidroxyciclohexil)-amino)pirimidin-5-carbonitrilo (305 mg, 1,06 mmol) en DMSO (6 ml) se añadió una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (600,1 mg, 30 %, 5,3 mmol), y después una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 ml, 6 mol/l, 5,3 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h, y después se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron. La concentración a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-10 % de metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título (248,2 mg, 0,81 mmol, rendimiento 76,6 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,46 (s a, 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), 2,40-2,34 (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 $[M+H]^+$.

6.

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



1. **A. (R)-4-Metilciclohex-3-enilcarbamato de tert-butilo y (S)-4-metilciclohex-3-enilcarbamato de tert-butilo.**

A una disolución en agitación de una mezcla de (R)-4-metilciclohex-3-enamina y (S)-4-metilciclohex-3-enamina (40,2973 g, 359 mmol; preparada como se describe en J. Org. Chem. 1992, 57, 3454 - 3462) en éter etílico (498 ml) a 0 °C se añadió gota a gota durante 30 min una disolución de dicarbonato de di-tert-butilo (81 g, 362 mmol) en éter etílico (100 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente durante 4 h, y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo bruto. El residuo bruto se trituró con hexanos (500 ml), se agitó durante 5 minutos a 0 °C, después se filtró y se lavó con hexanos (50 ml) para proporcionar una primera cosecha de producto (~55 g). El filtrado se concentró a presión reducida, se trituró 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). Las tres cosechas se combinaron para proporcionar una mezcla de (R)-4-metilciclohex-3-enilcarbamato de tert-butilo y (S)-4-metilciclohex-3-enilcarbamato de tert-butilo (74,25 g, 351 mmol, rendimiento 98 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,72 (d, J =7,42 Hz, 1 H), 5,26 (s a., 1 H), 3,35 - 3,47 (m, 1 H), 1,93 (s a., 5 H), 1,60 (s, 3 H), 1,32 - 1,44 (m, 10 H).

2.

3. **B. (1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo, (1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo, (1S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo, (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo.** A una disolución en agitación de una mezcla de (R)-4-metilciclohex-3-enilcarbamato de tert-butilo y (S)-4-metilciclohex-3-enilcarbamato de tert-butilo (13 g, 61,6 mmol) en THF (780 ml) a 0 °C se añadió complejo de borano-THF 1 M (277 ml, 277 mmol). La disolución se agitó a 0 °C, se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 1 h, y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se paralizó muy lentamente con agua (330 ml), se diluyó con etanol (326 ml), y se basificó con hidróxido de sodio acuoso 5 N (308 ml, 1,54 mol). A la mezcla bifásica en agitación se añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30 % (316 ml, 3,08 mol), y la mezcla resultante se calentó hasta 45 °C durante 20 h. La reacción bruta se paralizó con sulfato 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 se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. La reacción anterior se repitió 5 veces (usando 3 x 13 g y 2 x 11 g de material de partida). Los productos brutos combinados de las 6 reacciones se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de (1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo, (1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-

metilciclohexilcarbamato de tert-butilo, (1S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo y (1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo (55 g, 242 mmol, rendimiento 72 %) como un sólido. Los 4 estereoisómeros constituyentes se separaron mediante SFC quiral preparativa usando múltiples inyecciones en una serie de 3 columnas separadas. Primera columna: ChiralPak AD-H, 250 × 50 mm I.D., metanol isocrático al 35 % en CO₂. Segunda columna: ChiralPak AD-H, 250 × 50 mm I.D., metanol isocrático al 25 % en CO₂. Tercera columna: ChiralPak AD-H, 250 × 50 mm I.D., etanol isocrático al 15 % en CO₂. Los isómeros separados se caracterizaron en una columna ChiralPak AD-3 a escala analítica, 150 × 4,6 mm I.D., 5-40 % de metanol (con 0,05 % de dietilamina) en CO₂ (tiempo de ejecución de 15 min), y se marcaron como Intermedio 1 a Intermedio 4.

4.

Intermedio 1: 2,0 g (8,72 mmol, rendimiento 3,6 % a partir de la purificación con SFC). Tiempo de retención: 4,77 min. MS (ESI) m/z 252,1 [M + 23]⁺.

Intermedio 2: 1,5 g (6,54 mmol, rendimiento 2,7 % a partir de la purificación con SFC). Tiempo de retención: 5,08 min. MS (ESI) m/z 252,1 [M + 23]⁺.

Intermedio 3: 16,0 g (69,78 mmol, rendimiento 29,1 % a partir de la purificación con SFC). Tiempo de retención: 5,48 minutos. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,64 - 6,86 (m, 1 H), 4,43 - 4,60 (m, 1 H), 3,10 - 3,29 (m, 1 H), 2,81 - 2,96 (m, 1 H), 1,84 - 2,01 (m, 1 H), 1,49 - 1,72 (m, 2 H), 1,37 (s, 9 H), 0,98 - 1,14 (m, 3 H), 0,76 - 0,96 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 252,1 [M + 23]⁺.

Intermedio 4: 18,5 g (80,68 mmol, rendimiento 33,6 % a partir de la purificación con SFC). Tiempo de retención: 7,79 min. MS (ESI) m/z 252,1 [M + 23]⁺.

Se resolvió una estructura cristalina de rayos X de molécula pequeña para el Intermedio 3, y se demostró que la estructura era **(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo**. La estructura de rayos X se resolvió de la siguiente manera. Los estudios de difracción de rayos X de monocristal se llevaron a cabo en un difractómetro Bruker Kappa APEX CCD equipado con radiación de Cu K_α (λ = 1,5478). Se hicieron crecer cristales del compuesto en cuestión mediante difusión de vapor de hexanos en una disolución de hexanos/THF. Se montó una aguja incolora de 0,21 × 0,05 × 0,03 mm en un Cryoloop con aceite Paratone. Los datos se recogieron en una corriente de gas nitrógeno a 120(2) K usando φ y

ω

barridos. La distancia entre el cristal y el detector fue 60 mm usando un tiempo de exposición variable (2 s-20 s) dependiendo de θ, con un ancho de barrido de 1,0°. La recopilación de datos se completó en 97,0 % a 68,00° en θ. Se recogió un total de 9000 reflexiones, que cubren los índices, -33 ≤ h ≤ 32, -31 ≤ k ≤ 30, -6 ≤ l ≤ 5. Se encontró que 2554 reflexiones eran independientes de la simetría, con un R_{int} de 0,0602. La indexación y el refinamiento de las celdas unitarias indicaron una red hexagonal romboédrica. Se encontró que el grupo espacial era R3. Los datos se integraron usando el programa de software Bruker SAINT, y se escalaron usando el programa de software SADABS. La solución por métodos directos (SHELXS) produjo un modelo de fases completo consistente con la estructura de **(1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo**.

Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente mediante mínimos cuadrados de matriz completa (SHELXL-97). Todos los átomos de hidrógeno se colocaron usando un modelo de conducción. Sus posiciones se restringieron con respecto a su átomo principal usando el comando HFIX apropiado en SHELXL-97.

C. Hidrocloruro de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol. A metanol agitado vigorosamente (149 ml) a 0 °C se añadió cloruro de acetilo (15,87 ml, 223 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. A esta disolución se añadió (1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato de tert-butilo (17,08 g, 74,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. La reacción bruta se concentró, y después se trituró con éter etílico (2 × 300 ml) para producir hidrocloruro de (1R,2R,5R)-5-amino-2-metilciclohexanol (12,2 g, 73,6 mmol, rendimiento 99 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,02 (s a., 3 H), 4,77 (d, J=5,86 Hz, 1 H), 2,85 - 3,10 (m, 2 H), 2,03 - 2,21 (m, 1 H), 1,83 (d, J=11,71 Hz, 1 H), 1,65 (dd, J=13,47, 3,32 Hz, 1 H), 1,24 (c, J=11,58 Hz, 2 H), 1,12 (dd, J=6,05, 3,32 Hz, 1 H), 0,82 - 1,03 (m, 4 H).

D. 5-Bromo-N-tert-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 añadió 2-metilpropan-2-amina (7,93 ml, 75 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche en un recipiente sellado. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo, y se lavó con 50 ml de una disolución acuosa 1 M de hidrogenofosfato de sodio. La capa acuosa se volvió a extraer con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar 5-bromo-N-tert-butil-4-(metiltio)pirimidin-2-amina (3,4 g, 12,31 mmol, rendimiento 98 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,61 - 8,72 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,95 - 7,17 (m, 1 H), 2,48 (s, 2 H), 1,38 (s, 9 H). MS (ESI) m/z 276,0 [M+1]⁺ y 278,2 [M+1]⁺.

E. 2-(tert-Butilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo. 5-Bromo-N-tert-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'-bis-(difenilfosino)-ferroceno

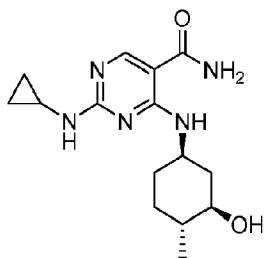
(552 mg, 0,985 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (564 mg, 0,616 mmol) y DMF (20,5 ml) se combinaron y se calentaron a 90 °C durante la noche en nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con 125 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua, y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. Las capas de filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 75 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con 2 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite a presión reducida. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 2-(tert-butilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (2,26 g, 10,17 mmol, rendimiento 83 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,37 - 8,51 (m, 1 H), 7,85 - 8,10 (m, 1 H), 2,53 - 2,62 (m, 3 H), 1,41 (s, 9 H). MS (ESI) *m/z* 223,1 [M+1]⁺.

F. 2-(tert-Butilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida. A una disolución en agitación de 2-(tert-butilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (0,6 g, 2,70 mmol) en DMSO (7 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (2,249 ml, 13,49 mmol) y disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (1,530 ml, 13,49 mmol), a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió 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 a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol al 5 % en DCM) para proporcionar 2-(tert-butilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (0,462 g, 1,922 mmol, rendimiento 71,2 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 241,0 [M+1]⁺.

G. 2-(tert-Butilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida. A una disolución en agitación de 2-(tert-butilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (0,1 g, 0,416 mmol) en cloroformo (12 ml) se añadió en porciones 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina (0,130 g, 0,499 mmol). La disolución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un sólido blanco. Se añadió acetato de etilo (1 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de etilo, y se secaron a vacío para proporcionar 2-(tert-butilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (0,092 g, 0,359 mmol, rendimiento 86 %). MS (ESI) *m/z* 257,3 [M+1]⁺.

H. 2-(tert-Butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida. A una suspensión en agitación de 2-(tert-butilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (0,092 g, 0,359 mmol) e hidrocloreuro de (1R,2R,SR)-5-amino-2-metilciclohexanol (0,065 g, 0,395 mmol) en DMF (2 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,157 ml, 0,897 mmol), y la reacción se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida, y después se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) al residuo. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1 h, y después el producto se filtró, se lavó con agua, y se secó a vacío para proporcionar 2-(tert-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida (0,074 g, 0,230 mmol, rendimiento 64,1%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,94 (s a., 1 H), 8,34 (s, 1 H), 6,69 (s a., 1 H), 4,59 (d, *J*=5,47 Hz, 1 H), 3,87 (s a., 1 H), 2,92 - 3,01 (m, 1 H), 2,14 (d, *J*=10,15 Hz, 1 H), 1,91 (d, *J*=11,71 Hz, 1 H), 1,67 (dd, *J*=13,28, 3,12 Hz, 1H), 1,07 - 1,24 (m, 3 H), 0,91 - 0,99 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 322,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 33: 2-(Ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. 2-(Ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución de 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carbonitrilo (362 mg, 1,166 mmol; síntesis descrita aquí) en NMP (5,832 ml), se añadió ciclopropanamina (0,485 ml, 7,00 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 5 h en un recipiente sellado, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo (265 mg, 0,922 mmol, rendimiento 79 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,99 - 8,32 (m, 3 H), 4,54 (d, *J*=5,08 Hz, 1 H), 3,85 - 4,13 (m, 1 H), 2,80 - 3,03 (m, 1 H), 2,58 - 2,75 (m, 1 H), 1,50 - 2,08 (m, 3 H), 1,03 - 1,42 (m, 3 H), 0,88 (d, *J*=6,25 Hz, 4 H), 0,29 - 0,68 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 288,1 [M + 1]⁺.

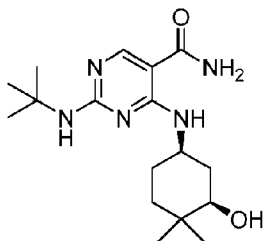
2.

3. **B. 2-(Ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida.** Se disolvió 2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo (265 mg, 0,922 mmol) en DMSO (9,222 ml). A la disolución se añadieron 10 gotas de hidróxido sódico acuoso al 50%, seguido de 10 gotas de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 50 °C durante 2 h, y después se añadió lentamente a 60 ml de agua con hielo. El precipitado resultante se agitó durante 30 min, se filtró, y se lavó con agua. Los sólidos se secaron en una estufa de vacío.

durante la noche a 45 °C para proporcionar 2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida (229 mg, 0,750 mmol, rendimiento 81 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,73 - 8,95 (m, 1 H), 8,18 - 8,42 (m, 1 H), 7,17 - 7,37 (m, 1 H), 4,39 - 4,62 (m, 1 H), 3,75 - 3,99 (m, 1 H), 2,81 - 3,06 (m, 1 H), 2,53 - 2,74 (m, 1 H), 2,09 - 2,34 (m, 1 H), 1,82 - 2,05 (m, 1 H), 1,50 - 1,69 (m, 1 H), 0,99 - 1,24 (m, 3 H), 0,81 - 0,98 (m, 4 H), 0,50 - 0,67 (m, 2 H), 0,26 - 0,47 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 306,3 [*M* + 1]⁺.

4.

Ejemplo 34: 2-(*tert*-Butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. 4,4-Dimetilciclohex-2-enol.** Se añadió borohidruro de sodio (5,03 g, 133 mmol) en porciones a una disolución agitada de 4,4-dimetilciclohex-2-enona (15,0 g, 121 mmol) en metanol (403 ml) en un baño de agua. Una vez completada la adición, la disolución se dejó agitar bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), y la mayor parte del metanol se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo 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 se concentraron hasta obtener un aceite a presión reducida para proporcionar 4,4-dimetilciclohex-2-enol (13,4 g, 106 mmol, rendimiento 88%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,41 - 5,57 (m, 1 H), 5,24 - 5,42 (m, 1 H), 4,61 (d, *J*=5,47 Hz, 1 H), 3,82 - 3,99 (m, 1 H), 1,65 - 1,83 (m, 1 H), 1,21 - 1,59 (m, 3 H), 0,93 (d, *J*=15,23 Hz, 6 H).

2.

3. **B. 2-(4,4-Dimetilciclohex-2-enil)isoindolin-1,3-diona.** Se combinaron trifenilfosfina soportada en resina (32,7 g, 106 mmol), isoindolin-1,3-diona (17,19 g, 117 mmol) y 4,4-dimetilciclohex-2-enol (13,4 g, 106 mmol), y se añadió THF (197 ml). La mezcla se agitó y se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (21,09 ml, 107 mmol) durante 2 min. La reacción se agitó, y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y después se concentró hasta obtener un sólido amarillo a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (200 ml), y los sólidos resultantes se separaron por filtración nuevamente. El filtrado de acetato de etilo se lavó con agua (100 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 2-(4,4-dimetilciclohex-2-enil)isoindolin-1,3-diona (11,59 g, 45,4 mmol, rendimiento 42,8 %) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (s, 4 H), 5,51 - 5,62 (m, 1 H), 5,43 (d, *J*=10,15 Hz, 1 H), 4,59 - 4,74 (m, 1H), 2,14 - 2,30 (m, 1 H), 1,67 - 1,81 (m, 1 H), 1,44 - 1,68 (m, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 256,2 [*M* + 1]⁺.

4.

5. **C. Mezcla de 2-((1R,2S,3S)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona, 2-((1S,2R,3R)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona, 2-((1R,2R,3R)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona, 2-((1S,2S,3S)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona.** A una disolución de 2-(4,4-dimetilciclohex-2-enil)isoindolin-1,3-diona (11,59 g, 45,4 mmol) en cloroformo (110 ml) y etanol (3,83 ml) se añadió N-bromosuccinimida (10,34 g, 58,1 mmol) como un sólido durante unos minutos a temperatura ambiente. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa 1 M de tiosulfato de sodio (100 ml). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite. A este aceite se añadieron 150 ml de THF (150 ml) y una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El THF se eliminó a presión reducida, y la capa acuosa restante se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y 75 ml de una mezcla 1:1 de agua:disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (75 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta un aceite, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar una mezcla de 2-((1R,2S,3S)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona, 2-((1S,2R,3R)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona, 2-((1R,2R,3R)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona y 2-((1S,2S,3S)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona (11,4 g, 32,4 mmol, rendimiento 71,3%). MS (ESI) *m/z* 374,5 [*M* + 1]⁺ y 376,5 [*M* + 1]⁺.

6.

7. **D. Mezcla de 2-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona y 2-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona.** Una mezcla de 2-((1R,2S,3S)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona, 2-((1S,2R,3R)-2-bromo-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona,

2-((1R,2R,3R)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona y 2-((1S,2S,3S)-3-bromo-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona (5,7 g, 16,18 mmol) se disolvió en tolueno (90 ml) y metanol (9 ml). A la disolución se añadió hidruro de tributilestano (5,66 ml, 21,04 mmol) durante 10 minutos mediante una jeringa en nitrógeno, seguido de 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 a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/hexano) dando una mezcla de 2-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona y 2-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona (0,9 g, 3,29 mmol, rendimiento 20,35 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,82 (s, 4 H), 4,51 - 4,80 (m, 1 H), 3,80 - 4,03 (m, 2 H), 2,84 - 3,11 (m, 1 H), 1,49 - 1,67 (m, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 1,22 - 1,35 (m, 1 H), 1,13 (s, 3 H), 0,80 - 0,93 (m, 3 H). MS (ESI) *m/z* 274,0 [*M* + 1]⁺. La regioquímica de la mezcla de productos se verificó mediante difracción de cristal de rayos X de moléculas pequeñas. La estructura de rayos X se resolvió de la siguiente manera. Los estudios de difracción de rayos X de monocristal se llevaron a cabo en un difractómetro Bruker Kappa APEX-II CCD equipado con radiación de Mo K_α (λ = 0,71073 Å). Los cristales se cultivaron mediante difusión de vapor de pentano en una disolución de DCM. Se montó una placa incolora de 0,25 × 0,20 × 0,05 mm en un Cryoloop con aceite Paratone. Los datos se recogieron en una corriente de gas nitrógeno a 90(2) K usando φ y

8.

9. ω

10.

11. barridos. La distancia entre el cristal y el detector fue 60 mm, y el tiempo de exposición fue 20 segundos por fotograma, usando un ancho de barrido de 0,5°. La recopilación de datos se completó al 100 % hasta 25,00° en θ. Se recogió un total de 10827 reflexiones, que cubren los índices, -21 ≤ h ≤ 12, -7 ≤ k ≤ 8, -28 ≤ l ≤ 29. Se encontró que 2892 reflexiones eran independientes de la simetría, con un R_{int} de 0,0821. La indexación y el refinamiento de la celda unitaria indicaron una red ortorrómbica primitiva. Se encontró que el grupo espacial era Pbcn. Los datos se integraron usando el programa de software Bruker SAINT, y se escalaron usando el programa de software SADABS. La disolución por métodos directos (SHELXS) produjo un modelo de fases completo consistente con la estructura propuesta de una mezcla del par enantiomérico **2-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona y 2-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona**.

12.

13. Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente mediante mínimos cuadrados de matriz completa (SHELXL-97). Todos los átomos de hidrógeno se colocaron usando un modelo de conducción. Sus posiciones se restringieron con respecto a su átomo principal usando el comando HFIX apropiado en SHELXL-97.

14.

15. **E. Mezcla de hidrocloreuro de (1R,5R)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol e hidrocloreuro de (1S,5S)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol.** A una mezcla de 2-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona y 2-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)isoindolin-1,3-diona (1,1 g, 4,02 mmol) en etanol (50 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,195 ml, 4,02 mmol). La disolución resultante se dejó agitar a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después el pH se ajustó a <2 mediante adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado. El precipitado se separó por filtración, se lavó con etanol, y después el filtrado resultante se concentró hasta 20 ml a presión reducida. Se añadió un volumen igual de agua, y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los sólidos se separaron por filtración, se enjuagaron con agua, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido que se secó en una estufa de vacío durante unas horas para dar una mezcla de hidrocloreuro de (1R,5R)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol e hidrocloreuro de (1S,5S)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol (835 mg, 4,65 mmol, rendimiento 115 %), que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,87 - 8,21 (m, 3 H), 2,98 - 3,23 (m, 1 H), 2,75 - 3,02 (m, 1 H), 1,49 - 1,92 (m, 2H), 1,26 - 1,47 (m, 3 H), 0,96 - 1,16 (m, 1 H), 0,48 - 0,93 (m, 6 H)

16.

17. **F. 2-(tert-Butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida y 2-(tert-butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida.** A una suspensión en agitación de 2-(tert-butilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (375 mg, 1,46 mmol) y una mezcla de hidrocloreuro de (1R,5R)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol e hidrocloreuro de (1S,5S)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol (342 mg, 1,902 mmol) en DMF (4,877 ml) se añadió DIEA (0,767 ml, 4,39 mmol), y la reacción se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida, y después se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (5-80 % de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en agua + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida, y se redisolviéron en una mezcla de acetato de etilo (125 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en metanol (5 ml), se hizo pasar sobre un tubo SPE de resina Varian StratoSpheres HCO₃ para la eliminación de TFA (equivalente de bicarbonato de 0,9 mmol), y después se concentró a presión reducida para producir un aceite, que se trituró con éter dietílico y se reconcentró para dar sólidos. Los sólidos se secaron durante unas pocas horas en una estufa de vacío a 45 °C para proporcionar una mezcla de 2-(tert-butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida y 2-(tert-

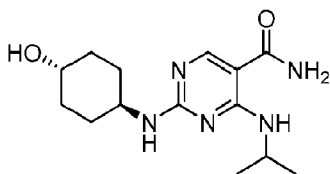
butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (373 mg, 1,112 mmol, rendimiento 76 %).

18.

19. **G. Separación mediante SFC de una mezcla de 2-(tert-butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida y 2-(tert-butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** Una mezcla de los enantiómeros 2-(tert-butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida y 2-(tert-butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (373 mg) se separó mediante SFC quiral preparativa usando una columna ChiralPak AD-H, 250 x 30 mm I.D. con etanol isocrático al 32 % + 0,1 % de hidróxido de amonio en gradiente de CO₂ a un caudal de 50 ml/min. El isómero que eluye más rápido se denominó pico 1, y se obtuvieron 155 mg (0,462 mmol). El isómero que eluye más lento se denominó pico 2, y se obtuvieron 170,0 mg (0,502 mmol). Pico 1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,82 - 9,11 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 6,50 - 6,82 (m, 1 H), 4,40 - 4,72 (m, 1 H), 3,72 - 4,01 (m, 1 H), 3,01 - 3,25 (m, 1 H), 1,83 - 1,99 (m, 1 H), 1,65 - 1,81 (m, 1 H), 1,37 (s, 13 H), 0,89 - 0,95 (m, 3 H), 0,72 - 0,88 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 336,2 [M+1]⁺. Pico 2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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]⁺. Mediante comparación de la potencia de SAR con compuestos similares de estereoquímica absoluta conocida proporcionados aquí, el Pico 1 se asignó como **2-(tert-butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida**. El pico 2 se asignó como **2-(tert-butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida**.

20.

Ejemplo 35: 2-((1R,4R)-4-Hidroxyciclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. 4-(Isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo.** Se combinaron y se mezclaron 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (900 g, 3,87 mol), etanol (12 l), DIEA (876 ml, 5,05 mol) e isopropilamina (379 ml, 4,45 mol) a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió una cantidad adicional de isopropilamina (50 ml, 0,59 mol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida, y el producto bruto se diluyó con agua (2 l). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 3 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1042 g, 4,08 moles, rendimiento >100 %, contaminado con trazas de DIEA) como un aceite marrón pálido que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 256,4 [M+1]⁺.

2.

3. **B. Ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico.** Se disolvió 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1042 g, 4,08 moles, >100 %, contaminado con trazas de DIEA) en etanol (10 l), y a la disolución resultante se añadió una disolución acuosa 2M 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 a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con 2 l de agua, y después se lavó con metil t-butil éter (2 x 1,2 l). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 4,2-4,5 con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (2 l) y hexanos (2 l), y después se secaron durante la noche en una estufa de vacío a 45 °C para proporcionar ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (848 g, rendimiento 96,5 % en 2 etapas) como un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 228,1 [M+1]⁺.

4.

5. **C. 4-(Isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución de ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (180 g, 0,792 mol) y HOBt (123 g, 0,911 mol) en THF anhidro (6,9 l) se añadió gota a gota una mezcla de EDC (174,6 g, 0,911 mol) en acetonitrilo (3,7 l) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y después se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de amonio (989 ml, concentrado al 28-30 %, 10 eq.) durante 30 min. La mezcla resultante se calentó a reflujo suave durante 3 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo restante se diluyó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 litros), y después se extrajo dos veces con acetato de etilo (9 l y 2 l, respectivamente). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (4 l), con agua (4 l), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (171,2 g, rendimiento 95,5 %) como un sólido. MS (ESI) m/z 227,4 [M+1]⁺.

6.

7. **D. 4-(Isopropilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución en agitación de 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (170 g, 0,751 mol) en cloroformo (22 l) se añadió en porciones 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina (235,6 g, 0,902 mol), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una cantidad adicional de 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-

oxaziridina (19,6 g, 0,075 mol), y después la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un sólido blanco. Los sólidos se trituraron con acetato de etilo (1,5 l) a temperatura ambiente durante 1 h, se filtraron, se lavaron con acetato de etilo (250 ml), y se secaron en una estufa de vacío durante la noche a 45 °C para proporcionar 4-(isopropilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (167,7 g, rendimiento 92 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 243,2 [M+1]⁺.

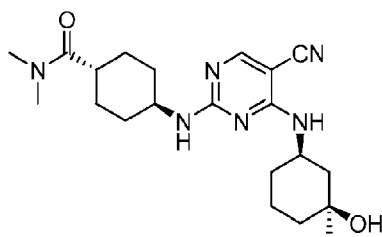
8.

9. **E. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(isopropilamino)-pirimidin-5-carboxamida.** Una mezcla de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (262,4 g, 2,278 mol) y DMF anhidra (79 ml) se calentó hasta 100 °C. A esta mezcla se añadió en porciones 4-(isopropilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (157,7 g, 0,651 mol). La mezcla resultante se dejó agitar en atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la DMF. Al residuo restante se añadió agua (2 l), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 2 L), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida hasta que el volumen restante alcanzó 500 ml. El material resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo (800 ml). El producto se secó a 45 °C en una estufa de vacío durante la noche. El producto se trituró con agua (2,1 l) durante 4,5 h a 50 °C, se filtró, y después se secó a 45 °C en una estufa de vacío durante la noche para proporcionar 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida (134 g, rendimiento 70 %); ¹H RMN (499 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,71 - 9,01 (m, 1 H), 8,33 (s a., 1 H), 7,42 - 7,70 (m, 1 H), 6,67 - 7,12 (m, 2 H), 4,51 (d, J=3,94 Hz, 1 H), 3,98 - 4,25 (m, 1 H), 3,51 - 3,77 (m, 1 H), 3,34 - 3,41 (m, 1 H), 1,82 (s a., 4 H), 1,06 - 1,33 (m, 10 H). MS (ESI) m/z 294,1 [M+1]⁺.

10.

Ejemplo 36: (1R,4R)-4-(5-Ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida

25



1. **A. (1r,4r)-4-(Dimetilcarbamoil)ciclohexilcarbamato de tert-butilo.** Una mezcla de ácido (1r,4r)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (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 h. Se añadió una disolución de dimetilamina (46,2 ml, 92 mmol) (2,0 M en THF), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días. Se añadieron agua y acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con disolución acuosa saturada de carbonato potásico, seguido de una disolución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el disolvente se evaporó para dar el producto deseado (5,8 g, 19,3 mmol, rendimiento 96 %). MS (ESI) m/z 271,4 [M+1]⁺.

2.

3. **B. Hidrocloruro de (1r,4r)-4-amino-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida.** Se disolvió (1r,4r)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilcarbamato de tert-butilo (8,27 g, 30,6 mmol) en dioxano (110 ml), y se añadió ácido clorhídrico (38,5 ml, 1267 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se añadió tolueno, y el disolvente se evaporó para dar el producto (6,0 g, 29,0 mmol, rendimiento 95 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 (s a., 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,86 - 2,98 (m, 1 H), 2,79 (s, 3 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 1,72 (d, J=7,81 Hz, 2 H), 1,31 - 1,48 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 171,4 [M+1]⁺.

4.

5. **C. (1r,4r)-4-(5-Bromo-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida.** A una suspensión en agitación de 5-bromo-2-cloro-4-(metiltio)pirimidina (1,5 g, 6,26 mmol) en etanol (7,5 ml) se añadió hidrocloruro de (1r,4r)-4-amino-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (1,618 g, 7,83 mmol) y DIEA (3,28 ml, 18,79 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. El etanol se eliminó a presión reducida, y el residuo restante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-90 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar (1r,4r)-4-(5-bromo-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (1085 mg, 2,91 mmol, rendimiento 46,4 %). MS (ESI) m/z 373,0 [M+1]⁺, 375,2 [M+1]⁺.

6.

7. **D. (1r,4r)-4-(5-Ciano-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida.** Se combinaron (1r,4r)-4-(5-bromo-4-(metiltio)pirimidin-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'-bis-(difenilfosino)-ferroceno (60,0 mg, 0,107 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (61,3 mg, 0,067 mmol) y N,N-dimetilacetamida (2,178 ml), y la mezcla resultante se mezcló y se 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 Celite. Las capas del filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las capas de acetato de etilo

combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite a presión reducida. El aceite se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol en DCM) para proporcionar (1r,4r)-4-(5-ciano-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (400 mg, 1,252 mmol, rendimiento 93 %) como un sólido. MS (ESI) m/z 320,2 [M+1]⁺.

8.

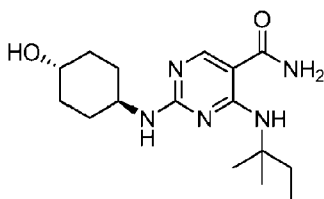
9. **E. (1r,4r)-4-(5-Ciano-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida.** A una disolución de (1r,4r)-4-(5-ciano-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (400 mg, 1,252 mmol) en NMP (6,261 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (702 mg, 3,13 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, y después a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se usó entonces directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional, suponiendo un rendimiento teórico de (1r,4r)-4-(5-ciano-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (440 mg, 1,25 mmol, rendimiento 100 %). MS (ESI) m/z 352,3 [M+1]⁺.

10.

11. **F. (1R,4r)-4-(5-Ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida.** A una disolución 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 añadió hidrócloruro de (1S,3R)-3-amino-1-metilciclohexanol (259 mg, 1,565 mmol) y DIEA (1,312 ml, 7,51 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 4 h, y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida, y se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (acetonitrilo al 5-60 % + TFA al 0,1 % en agua + 0,1 % TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en metanol (5 ml), se hizo pasar sobre tubos SPE de resina HCO₃ Varian StratoSpheres para la eliminación de TFA (equivalente de bicarbonato de 0,9 mmol por tubo), se concentró a presión reducida, y se secó durante la noche en una estufa de vacío a 45 °C para proporcionar (1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (138 mg, 0,345 mmol, rendimiento 27,5 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,11 (s, 1 H), 7,58 (d, J=7,81 Hz, 2 H), 4,70 - 5,01 (m, 1 H), 4,12 - 4,42 (m, 2 H), 3,52 - 3,79 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 2,79 (s, 3 H), 1,21 - 2,07 (m, 16 H), 1,03 - 1,20 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 401,5 [M+1]⁺.

12.

Ejemplo 37: 2-((1r,4r)-4-Hidroxyciclohexilamino)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. 2-(Metiltio)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** Se disolvió 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (500 mg, 2,69 mmol) en DMF (5 ml), se añadieron 2-metilbutan-2-amina (0,378 ml, 3,24 mmol) y DIEA (1,411 ml, 8,08 mmol), y la reacción se calentó a 70 °C durante la noche. La LCMS mostró la masa de producto deseado como pico dominante, y no quedó material de partida. La reacción se retiró del calor, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera antes de secar sobre sulfato de magnesio, de filtrar y de condensar. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-80 % de acetato de etilo en hexano sobre 1650 ml; 40 ml/min). Las fracciones del producto se combinaron, se evaporaron, y se secaron a alto vacío para proporcionar 2-(metiltio)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (359 mg, 1,519 mmol, rendimiento 56,4 %) como un sólido blanco; MS (ESI) m/z 236,9 [M+1]⁺.

2.

3. **B. 2-(Metilsulfonil)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** Se disolvió 2-(metiltio)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (350 mg, 1,481 mmol) en NMP (5 ml), y se enfrió hasta 0 °C antes de añadir mCPBA (664 mg, 2,96 mmol) en porciones. La reacción se mantuvo a 0 °C, y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 2 h, la LCMS mostró el producto deseado como pico dominante, y no había material de partida presente. La mezcla de reacción bruta se usó directamente en la siguiente etapa suponiendo un rendimiento teórico de la sulfona; MS (ESI) m/z 269,2 [M+1]⁺.

4.

5. **C. 2-((1r,4r)-4-Hidroxyciclohexilamino)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.** A la mezcla de reacción bruta de la etapa anterior se añadió hidrócloruro de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (269 mg, 1,775 mmol) y DIEA (1,034 ml, 5,92 mmol). La reacción se calentó entonces a 70 °C durante la noche. La LCMS mostró el producto deseado como pico dominante, y no quedó material de partida. La reacción se retiró del calor, y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó una vez con salmuera antes de secar sobre sulfato de magnesio, de filtrar y de concentrar a presión reducida. El material se purificó mediante HPLC semipreparativa (5-80 % de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en agua + 0,1 % de TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida hasta un volumen <5 ml. El material se neutralizó entonces con bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a 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 disolvente a presión reducida dio 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (200 mg, 0,659 mmol, rendimiento 45 %) como un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,07 - 8,24 (m, 1 H), 7,24 - 7,63 (m, 1 H), 5,67 - 5,95 (m, 1 H), 4,56 (d, J=4,69 Hz, 1 H), 3,35 - 3,60 (m, 2 H), 1,74 - 1,96 (m, 6 H), 1,09 - 1,43 (m, 10 H), 0,72 - 0,86 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 304,1 [M+1]⁺

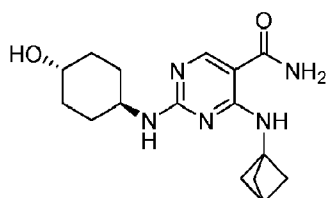
6.

7.

D. 2-((1*r*,4*r*)-4-Hidrox ciclohexilamino)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida. Se disolvió 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (141 mg, 0,465 mmol) en DMSO (3 ml), y se añadieron 10 gotas de hidróxido de sodio acuoso al 50 % y 10 gotas de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % a temperatura ambiente. La reacción se calentó entonces a 50 °C. Después de 30 minutos, la LCMS mostró el producto deseado como el pico dominante, y no quedó material de partida. La reacción se retiró del calor, y se añadió lentamente a ~50 ml de agua con hielo. El material resultante se dejó mezclar durante 3 h antes de filtrar y secar a alto vacío a 60 °C durante la noche. Se obtuvo 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida (125 mg, 0,389 mmol, rendimiento 84 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,14 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,00 (d, J=7,81 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=4,29 Hz, 1 H), 3,38 (d, J=3,51 Hz, 2 H), 1,74 - 1,92 (m, 6 H), 1,36 (s, 7 H), 1,13 - 1,31 (m, 4 H), 0,80 (t, J=7,42 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 322,0 [M+1]⁺.

8.

Ejemplo 38: 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1*R*,4*R*)-4-hidrox ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



1.

A. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo. Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (200 g, 0,86 mol), hidrocloreto de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (171 g, 1,11 mol; preparado según 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 disolventes se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto, que se diluyó con agua (1 l). La capa acuosa se extrajo 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 disolventes proporcionó el compuesto deseado (231 g, 0,83 moles, rendimiento 96 %) como un aceite marrón pálido que estaba contaminado con trazas de DIEA. Este producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,61 (s, 2H), 4,30 (c, 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).

2.

3.

B. Ácido 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico. Se disolvió 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (120 g, 0,43 mol) en etanol (1,5 l), seguido de la adición de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (530 ml, 1,06 mol, 2 M), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de eso, el disolvente se evaporó a presión reducida (temperatura del baño <42 °C). La mezcla se diluyó con 500 ml de agua, y se lavó con tert-butil metil éter (2 x 500 ml). La capa acuosa se trató con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2 N) hasta un pH de 4,2-4,5. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, seguido de lavado con agua (500 ml) y hexanos (500 ml). La torta húmeda se secó a presión reducida durante la noche a 45 °C para proporcionar el compuesto deseado (108 g, 0,43 mol, rendimiento 100 %) como un sólido blanquecino (116 mg, 0,365 mmol, rendimiento 54,7 %); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,24 (s, 6H)

4.

5.

C. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida. A una disolución en agitación de ácido 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (108 g, 0,43 mol) y HOBt (67 g, 0,49 mol) en THF (4 l) anhidro, se añadió gota a gota a una mezcla de EDC (94 g, 0,49 mol) en acetonitrilo (2 l) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió gota a gota hidróxido de amonio acuoso (600 ml, concentrado al 28-30 %, 10 eq) durante 30 min, y después la mezcla se calentó a reflujo suave durante 3 h (60±5°C). Después de eso, todos los disolventes se eliminaron a presión reducida, la pasta/sólido residual se diluyó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 l), y la suspensión resultante se filtró para proporcionar el compuesto deseado (100 g, 0,4 mol, rendimiento 93 %) como un sólido esponjoso blanquecino; MS(ESI): *m/z* 251,1 [M+1]⁺.

6.

7.

D. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida. A una disolución en agitación de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (76 g, 0,304 mol) en cloroformo (7 l) se añadió 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina (143 g, 0,547 mol, 1,8 equiv.), y la disolución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un sólido blanco, que se diluyó con acetato de etilo (1,5 l), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión resultante se filtró, se lavó con acetato

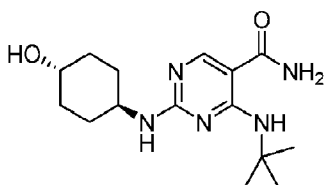
de etilo, y se secó a vacío para dar el compuesto deseado (73 g, 0,274 mol, rendimiento 90 %) como un sólido blanco; MS (ESI): m/z 267,0 $[M+1]^+$.

8.

9. **E. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidrox ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida.** Una mezcla de (1r,4r)-4-aminociclohexanol (151,4 g, 1,314 mol) y DMF anhidra (500 ml) se calentó a $\sim 100^\circ\text{C}$. A esta mezcla se añadió en porciones 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (100 g, 0,376 moles) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta $\sim 45^\circ\text{C}$, y el DMF se eliminó a presión reducida, seguido de adición de agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). La suspensión blanca resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El sólido se secó a 55°C a vacío durante 48 horas para dar 100 g del producto bruto. Para eliminar trazas de disolvente orgánico, el producto bruto se suspendió en agua (1 l) y se agitó durante 4,5 h, manteniendo la temperatura interna a $50 \pm 1^\circ\text{C}$. La suspensión se filtró a $45\text{--}50^\circ\text{C}$, y se enjuagó con agua (50 ml). La torta húmeda se secó a vacío a $45\text{--}50^\circ\text{C}$ durante 48 h para proporcionar el compuesto deseado (92 g, 0,289 mol, rendimiento 77 %); ^1H RMN (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 $[M+1]^+$.

10.

Ejemplo 39: 2-((1r,4r)-4-Hidrox ciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. (1r,4r)-4-(5-Bromo-4-(metiltio)pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol.** Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 3 l, se equipó con un controlador de temperatura J-KEM, un agitador mecánico, y una entrada de nitrógeno. El matraz se cargó con 5-bromo-2-cloro-4-(metiltio)pirimidina (100 g, 417,5 mmol), (1r,4r)-4-aminociclohexanol (76,4 g, 663,4 mmol) y etanol (1 l). Se añadió DIEA (109 ml, 626,3 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El análisis por TLC (hexanos/acetato de etilo 1:1) después de 20 h indicó que la reacción se había completado. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (300 ml), y se formó gradualmente un precipitado. El sólido se filtró, y se lavó con agua para dar 111,7 g de un sólido blanco. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta un semisólido. El semisólido se suspendió en hexanos/acetato de etilo 1:1, y se filtró para dar 12,1 g adicionales de un sólido blanco. Los dos lotes 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 $[M+1]^+$.

2.

3. **B. 2-((1r,4r)-4-Hidrox ciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo.** Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 2 l, se equipó con un controlador de temperatura J-KEM, un agitador mecánico, y una entrada de nitrógeno. El matraz se cargó 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 añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (17,8 g, 0,05 equiv.) y 1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno (17,25 g, 0,08 equiv.), y la mezcla se purgó con nitrógeno. La reacción se calentó hasta 100°C durante la noche. El análisis por TLC (acetato de etilo/hexanos 2:1) después de 17 h indicó que la reacción se había completado. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (2 l). La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite, y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 litro) y salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron. El filtrado se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente, y se formó un precipitado beige. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo (2 x 50 ml) para dar 55 g (54%) de 2-((1r,4r)-4-hidrox ciclohexil-amino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo como un sólido beige. MS (ESI) m/z 265 $[M+1]^+$.

4.

5. **C. 2-((1r,4r)-4-Hidrox ciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)-pirimidin-5-carbonitrilo y 2-((1r,4r)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución incolora agitada de 2-((1r,4r)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (0,700 g, 2,65 mmol) en NMP (10 ml) se añadió mCPBA (1,306 g, 5,83 mmol) a 0°C . Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se completó la reacción como lo indica la LCMS. La mezcla de reacción se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 281,4 $[M+1]^+$ y 297,2 $[M+1]^+$.

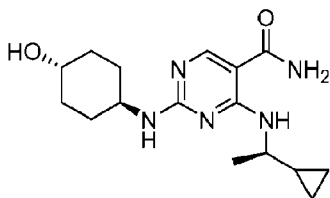
6.

7. **D. 2-((1r,4r)-4-Hidrox ciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo.** A la mezcla de reacción de 2-((1r,4r)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carbonitrilo y 2-((1r,4r)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo de la etapa anterior se añadió DIEA (2,78 ml, 15,89 mmol) e hidrócloruro de 1-metilciclopropanamina (0,627 g, 5,83 mmol). La reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Una vez completada la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró y se

purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 % - 80 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((1*r*,4*s*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (0,147 g, rendimiento 19 %) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 288,2 $[M+1]^+$.

8. **E. 2-((1*r*,4*r*)-4-Hidrox ciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropil-amino)pirimidin-5-carboxamida.** Se disolvió 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (0,225 g, 0,783 mmol) en DMSO (15 ml). Se añadieron hidróxido de sodio (50 % en peso, 175 μ l, 0,783 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30 % (175 μ l, 1,543 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, como lo indican la LCMS y TLC, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 300 ml de agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con isopropanol al 20 % en cloroformo (x3), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase inversa usando un gradiente de 0 % - 90 % de metanol en agua. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,181 g, rendimiento 76 %); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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-((1*r*,4*R*)-4-hidrox ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida

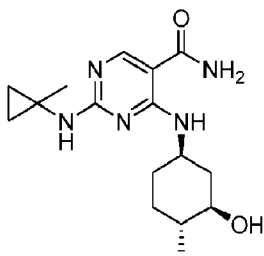


1. **A. 2-((1*r*,4*r*)-4-Hidrox ciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 2 l, se equipó con un controlador de temperatura J-KEM, un agitador mecánico, y una entrada de nitrógeno. El matraz se cargó con 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (54 g, 204,3 mmol; síntesis descrita aquí) y DMSO (270 ml), y la disolución se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron lentamente a la mezcla de reacción una disolución de hidróxido de sodio (170 ml, 1021 mmol, 6 M en agua) y una disolución de peróxido de hidrógeno (99 ml, 1021 mmol, 35 % en agua). Se observó una exotermia hasta 30 °C. La reacción se calentó hasta 50 °C durante 15 min. El análisis por TLC (10 % de metanol/acetato de etilo) indicó que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió hasta 10 °C, se diluyó con agua (800 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró para dar 18 g de un sólido bruto. Para recuperar más producto, el filtrado se extrajo 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 bruto. Los sólidos brutos se combinaron y se purificaron sobre gel de sílice, eluyendo con 0-15 % de metanol/acetato de etilo, para dar 26 g de un sólido blanquecino. El sólido se suspendió en acetonitrilo, y se filtró para dar 19,5 g (33%) de 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida como un sólido blanquecino; MS (ESI) m/z 283,3 $[M+1]^+$
2. **B. 2-((1*r*,4*r*)-4-Hidrox ciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida y 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución amarilla agitada de 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (0,400 g, 1,42 mmol) en NMP (5 ml) se añadió mCPBA (0,635 g, 2,83 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h hasta que se completó la reacción, como lo indica la LCMS. La mezcla de reacción se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 298,0 $[M+1]^+$ y 315,1 $[M+1]^+$
4. **C. 4-((*R*)-1-Ciclopropiletilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-hidrox ciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida.** A la mezcla de reacción de 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida y 2-((1*r*,4*r*)-4-hidrox ciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida de la reacción anterior se añadió 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 h. Una vez completada la reacción, como lo indican la LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase inversa usando un gradiente de 0 % - 90 % de metanol en agua. Las fracciones deseadas se purificaron nuevamente mediante cromatografía en gel de sílice, usando un gradiente de 0 % - 15 % de metanol saturado con amoniaco en DCM, seguido de HPLC semipreparativa de fase inversa (0-50 % de acetonitrilo + 0,1% de TFA en agua + 0,1 % TFA, alrededor de 30 min). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en metanol (5 ml), se hizo pasar sobre tubos SPE de resina Varian StratoSpheres HCO3 para la eliminación de TFA (equivalente de bicarbonato de 0,9 mmol por tubo), y después se concentró a presión reducida para producir 4-((*R*)-1-ciclopropiletilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-hidrox ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,104 g, rendimiento 22 %); ^1H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,87 - 9,10 (m, 1H), 8,32 (s a., 1H), 6,68 - 7,02 (m, 1H), 4,51 (d, J = 3,94 Hz, 1H), 3,52 - 3,72 (m, 2H), 3,36 (s a., 1H), 1,82 (s a., 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 $[M+1]^+$.

6.

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



10 1. **A. 5-Bromo-N-(1-metilciclopropil)-4-(metiltio)pirimidin-2-amina.** A una suspensión en agitación de 5-bromo-2-cloro-4-(metiltio)pirimidina (1,0 g, 4,18 mmol) en etanol (6,0 ml) se añadió hidrocloreto de 1-metilciclopropanamina (0,674 g, 6,26 mmol) y DIEA (2,188 ml, 12,53 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción como se indica por LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 % - 20 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 5-bromo-N-(1-metilciclopropil)-4-(metiltio)pirimidin-2-amina (0,665 g, rendimiento 58 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 276,2 $[M+1]^+$.

2.

20 3. **B. 2-(1-Metilciclopropilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo.** Una suspensión negra de 5-bromo-N-(1-metilciclopropil)-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'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno (0,109 g, 0,194 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,111 g, 0,121 mmol) y *N,N*-dimetilacetamida (6 ml) se lavó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción, como lo indican la LCMS y TLC, la mezcla de reacción se diluyó con 125 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Las capas del filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 75 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con 2 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 % - 30 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar 2-(1-metilciclopropilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (0,449 g, rendimiento 84 %) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 221,2 $[M+1]^+$.

4.

35 5. **C. 2-(1-Metilciclopropilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución incolora agitada de 2-(1-metilciclopropilamino)-4-(metiltio)-pirimidin-5-carbonitrilo (0,449 g, 2,04 mmol) en NMP (6 ml) se añadió mCPBA (1,142 g, 5,10 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h hasta que se completó la reacción, como lo indica la LCMS. La mezcla de reacción se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 253,3 $[M+1]^+$.

6.

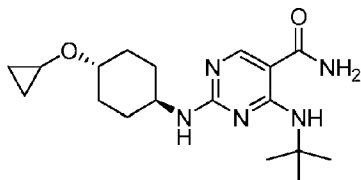
40 7. **D. 4-((3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo.** A la mezcla de reacción de 2-(1-metilciclopropilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo de la etapa anterior se añadió DIEA (2,14 ml, 12,22 mmol) e hidrocloreto de (1R,2R,SR)-5-amino-2-metilciclohexanol (0,371 g, 2,241 mmol; síntesis descrita aquí). La reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción, como lo indican la LCMS y TLC, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 % - 60 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 4-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (0,185 g, rendimiento 30 %) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 302,1 $[M+1]^+$.

8.

50 9. **E. 4-((1R,3R,4R)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carboxamida.** Se disolvió 4-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (0,181 g, 0,601 mmol) en DMSO (6 ml). Se añadieron a temperatura ambiente diez gotas de hidróxido de sodio acuoso al 50 % (0,047 ml, 0,901 mmol) y diez gotas de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 %. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción, como lo indican la LCMS y TLC, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se vertió en 300 ml de agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con 20 % de iPrOH/cloroformo (x3), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (0-50 % de acetonitrilo + 0,1 % de TFA en agua + 0,1 % de TFA, durante 30 min). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en metanol (5 ml), se hizo pasar sobre tubos SPE de resina HCO3 Varian StratoSpheres para la eliminación de TFA (0,9 mmol equivalente de bicarbonato por tubo), y después se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-

metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,069 g, rendimiento 36 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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 (s a., 3H); MS (ESI) *m/z* 320,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 42: 4-(tert-Butilamino)-2-((1*r*,4*r*)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida

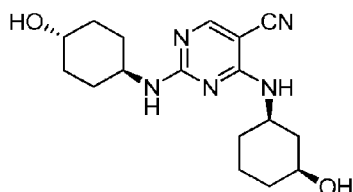


1. **A. 2-((1*r*,4*r*)-4-Hidroxyciclohexil)isoindolin-1,3-diona.** A una disolución en agitación de isobenzofuran-1,3-diona (90 g, 0,6 mol) y (1*r*,4*r*)-4-aminociclohexanol (70 g, 0,6 mol) en tolueno (250 ml) y DMF (250 ml) se agitó a 130 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua, y el producto se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el producto deseado como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (119 g, 0,48 mol, rendimiento: 81%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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, *J*₁=3,4Hz, *J*₂=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, *J*₁=3,3Hz, *J*₂=125Hz, 2H).
- 2.
3. **B. 2-((1*r*,4*r*)-4-(Viniloxi)ciclohexil)isoindolin-1,3-diona.** Se agitó acetato de paladio (11 g, 0,048 mol) en etoxieteno (500 ml) a 0 °C durante 15 min, seguido de la adición de una disolución de 2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxyciclohexil)isoindolin-1,3-diona (118 g, 0,48 mol) en etoxieteno (1000 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 días. Después de eso, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (16,7 % - 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (80 g, 0,29 mol, rendimiento: 61%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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, *J*₁=3,4Hz, *J*₂=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*₁=33Hz, *J*₂=126,6Hz, 2H).
- 4.
5. **C. 2-((1*r*,4*r*)-4-Ciclopropoxyciclohexil)isoindolin-1,3-diona.** A una mezcla agitada de éter dietílico (100 ml) e hidróxido de potasio (2,5 N, 50 ml), se añadió 1-nitrosourea (38 g, 0,37 mol) a 0 °C. Después de 15 minutos, la fase etérea se recogió y se añadió cuidadosamente a la mezcla de 2-((1*r*,4*r*)-4-(viniloxi)ciclohexil)isoindolin-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 disolución resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A continuación, el procedimiento de generación y adición de la disolución etérea de diazometano se repitió tres veces. Después de que se completó la reacción, el sólido en la mezcla de reacción se separó por filtración, el filtrado se recogió y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (25 % de acetato de etilo en éter de petróleo, después 33 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-((1*r*,4*r*)-4-ciclopropoxyciclohexil)isoindolin-1,3-diona (9,3 g, 32,6 mmol, rendimiento: 88 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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, *J*₁=3,6Hz, *J*₂=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, *J*₁=35Hz, *J*₂=126Hz, 2H), 0,60-0,56 (m, 2H), 0,50-0,46 (m, 2H).
- 6.
7. **D. (1*r*,4*r*)-4-Ciclopropoxyciclohexanamina.** Una mezcla de 2-((1*r*,4*r*)-4-ciclopropoxyciclohexil)isoindolin-1,3-diona (30 g, 0,10 mol) e hidrato de hidrazina (18,9 g, 0,31 mol) en metanol (600 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se recogió y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (3,33 % de metanol en DCM) para dar (1*r*,4*r*)-4-ciclopropoxyciclohexanamina como un aceite amarillo (10 g, 64,5 mmol, rendimiento: 61%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,40-3,28 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,06-2,03 (dd, *J*=3,8Hz, 2H), 1,88-1,85 (dd, *J*=6,2Hz, 2H), 1,34-1,24 (qd, *J*₁=28Hz, *J*₂=123,3Hz, 2H), 1,19-1,09 (qd, *J*₁=28Hz, *J*₂=123,3Hz, 2H), 0,56-0,51 (m, 2H), 0,49-0,44 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* = 156,1 [M+1]⁺.
- 8.
9. **E. 4-(tert-Butilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución agitada de 4-(tert-butilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (0,500 g, 2,081 mmol; síntesis descrita aquí) en NMP (6 ml) se añadió mCPBA (0,933 g, 4,16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h hasta que se completó la reacción, como lo indica la LCMS. La mezcla de reacción se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 273,2 [M+1]⁺.
- 10.
11. **F. 4-(tert-Butilamino)-2-((1*r*,4*r*)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida.** A la mezcla de reacción de 4-(tert-butilamino)-2-(metilsulfonil)-pirimidin-5-carboxamida de la etapa anterior se añadió DIEA (1,5

ml, 8,33 mmol) y (1*r*,4*r*)-4-ciclopropoxyciclohexanamina (0,485 g, 3,12 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción, como lo indican la LCMS y TLC, la mezcla de reacción se añadió lentamente a ~70 ml de agua con hielo. Este producto se filtró, se lavó con agua, seguido de una cantidad mínima de etanol y éter dietílico, y después se secó para dar el compuesto del título 4-(*tert*-butilamino)-2-((1*r*,4*r*)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,214 g, rendimiento 30 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,02 - 7,08 (m, 1H), 3,57 - 3,67 (m, 1H), 3,30 (t, *J*=2,93 Hz, 1H), 1,99 - 2,09 (m, 2H), 1,85 - 1,94 (m, 2H), 1,41 (s, 11H), 1,28 (s a., 5H), 0,37 - 0,46 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 348,3 [M+1]⁺.

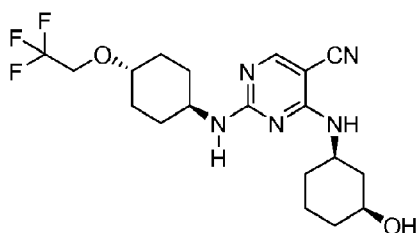
12.

Ejemplo 43: 4-((1*R*,3*S*)-3-Hidroxyciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-hidroxyciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo



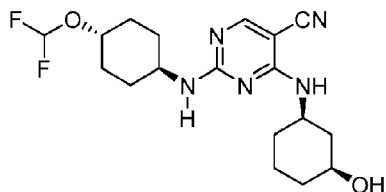
A. 4-((1*R*,3*S*)-3-Hidroxyciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-hidroxyciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo. 2-Cloro-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (240 mg, 0,950 mmol; síntesis descrita aquí), hidrocloreto de (1*R*,4*R*)-4-aminociclohexanol (216 mg, 1,425 mmol), y carbonato de cesio (619 mg, 1,899 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (10 ml), y se calentaron a 80 °C durante 3 h. La LCMS mostró la masa de producto deseado como pico dominante, y no quedó ningún material de partida. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10-100 % de acetato de etilo en hexanos, después 0-15 % de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (159 mg, 0,480 mmol, rendimiento 50,5 %); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,06 - 8,24 (m, 1 H), 7,09 - 7,57 (m, 2 H), 4,74 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H), 4,48 - 4,63 (m, 1 H), 3,89 - 4,16 (m, 1 H), 3,34 - 3,74 (m, 3 H), 1,53 - 2,09 (m, 8 H), 0,99 - 1,51 ppm (m, 8 H); MS (ESI) *m/z* 332,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 44: 4-((1*R*,3*S*)-3-Hidroxyciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo



A. 4-((1*R*,3*S*)-3-Hidroxyciclohexilamino)-2-((1*r*,4*R*)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo. A una disolución en agitación de 2-cloro-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (113 mg, 0,447 mmol; síntesis descrita aquí) y (1*r*,4*r*)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexanamina (150 mg, 0,761 mmol; síntesis descrita aquí) en DMSO (6,0 ml) se añadió DIEA (0,156 ml, 0,895 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El DMSO se eliminó a presión reducida, y el residuo restante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (0-40 % de acetato de etilo + 10 % de amoníaco 7 N en metanol en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (156 mg, 0,378 mmol, rendimiento 84,6 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,03 - 8,29 (m, 1 H), 7,10 - 7,62 (m, 2 H), 4,74 (d, *J*=3,90 Hz, 1 H), 4,05 (c, *J*=9,37 Hz, 3 H), 3,36 - 3,82 (m, 3 H), 1,55 - 2,13 (m, 8 H), 1,00 - 1,50 (m, 8 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -73,64 (t, *J*=9,19 Hz, 3 F). MS (ESI) *m/z* 414,2 [M+1]⁺.

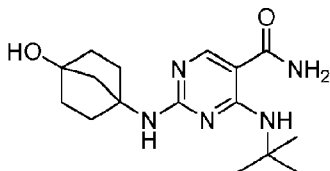
Ejemplo 45: 2-((1*r*,4*R*)-4-(Difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo



A. 2-((1*r*,4*R*)-4-(Difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo. A una disolución en agitación de 2-cloro-4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 0,396 mmol; síntesis descrita aquí) y (1*r*,4*r*)-4-(difluorometoxi)ciclohexanamina (131 mg, 0,791 mmol; síntesis descrita aquí) en DMSO (4,0 ml) se añadió DIEA (0,138 ml, 0,791 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El DMSO se eliminó a presión reducida, y el residuo restante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (5-40 % de

acetato de etilo + 10 % de metanol saturado con amoníaco en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 0,340 mmol, rendimiento 86,0 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,08 - 8,25 (m, 1 H), 7,12 - 7,62 (m, 2 H), 6,47 - 6,94 (m, 1 H), 4,74 (d, $J=4,29$ Hz, 1 H), 3,88 - 4,18 (m, 2 H), 3,41 - 3,85 (m, 2 H), 1,01 - 2,11 (m, 16 H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -79,21 - -78,76 (m, 2 F). MS (ESI) m/z 382,3 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 46: 4-(*tert*-Butilamino)-2-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. Ácido ciclopentano-1,3-dicarboxílico.** Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 22 l, se equipó con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM, y una entrada de nitrógeno. El matraz se cargó con norborneno (200 g, 2,123 mol), acetato de etilo (1,95 l) y acetonitrilo (1,95 l). La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C usando un baño de acetona/hielo seco. Se añadió tricloruro de rutenio (9,69 g, 46,72 mmol) en una porción, seguido de la adición lenta de una suspensión de peryodato de sodio (1,816 kg, 8,707 mol) en agua (2,925 l) durante 30 min. La reacción comenzó lentamente a ser exotérmica, y se controló para mantener la temperatura entre 10 °C y 15 °C. Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se espesó repentinamente hasta el punto en el que la agitación fue difícil y volvió a ser exotérmica rápidamente hasta 39 °C (se añadió una gran cantidad de hielo seco al baño de enfriamiento para controlar la exotermia). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 20 °C, el baño de hielo seco/acetona se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró hasta obtener un sólido, que se trituró con hexano (2 l), se filtró y se enjuagó con hexano (2 x 500 ml) para producir 195 g (58 %) de ácido ciclopentano-1,3-dicarboxílico. ^1H RMN (500 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).
- 2.
3. **B. Ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo.** Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 5 l, se equipó con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM, y un condensador de reflujo. El matraz se cargó con ácido ciclopentano-1,3-dicarboxílico (357 g, 2,262 mol) y metanol (1,75 l). La disolución se enfrió hasta 7 °C usando un baño de hielo/agua. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (70 ml) durante 30 minutos, lo que dio como resultado una exotermia hasta 12 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, y se agitó durante 16 h cuando el análisis de TLC (10% de metanol/acetato de etilo) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en metil *tert*-butil éter, 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 transparente resultante se disolvió en hexano (2 l), y se trató con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (950 ml) hasta el pH ~ 10. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con hexano (4 x 1 l). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 360 g (100 %) de ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo como un aceite transparente. ^1H RMN (500 Hz, CDCl_3) 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).
- 4.
5. **C. Biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo.** Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 22 l, se equipó con un controlador de temperatura J-KEM, un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, y un embudo de adición. El matraz se lavó con nitrógeno, y después se cargó con THF anhidro (5 l) y diisopropilamina (731 ml, 5,219 mol). La disolución se enfrió hasta -20 °C usando un baño de hielo seco/acetona. La mezcla en agitación se trató lentamente con *n*-butillitio 1,6 M en hexanos (3,02 l, 4,833 mol) mediante una cánula durante 1 h, manteniendo la temperatura entre -20 °C y -27 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta -40 °C, y se añadió lentamente hexametilfosforamida (2,7 l, 16,317 mol) mediante un embudo de adición durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta -73 °C, y se añadió lentamente ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo (360 g, 1,933 mol) disuelto en THF anhidro (2 l) mediante un embudo de adición durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó hasta -10 °C, y se agitó a esa temperatura durante 30 min, después se enfrió hasta -70 °C y se trató con 1-bromo-2-cloroetano (267 ml, 3,209 mol) mediante un embudo de adición durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 12 h, y después se paralizó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 l) durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (2 l), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente 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 hasta obtener un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante purificación en gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo/hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta casi sequedad, y se diluyeron con hexanos. Los sólidos cristalinos resultantes se filtraron y se lavaron con hexano (200 ml), proporcionando el producto puro como un sólido cristalino transparente. Se obtuvieron lotes adicionales de producto a partir del filtrado de manera similar. Todos los lotes de producto se combinaron para proporcionar 208 g (51 %) de biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo como un sólido cristalino transparente. ^1H RMN (500 Hz, CDCl_3) 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).

6.

7. **D. Ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico.** Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 12 l, se equipó con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM, y un embudo de adición de 250 ml. El matraz se cargó con biciclo[2.2.1]heptano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (208 g, 980 mmol) y THF (6,7 l). La disolución resultante se enfrió hasta 15 °C usando un baño de hielo/agua. Peletes de hidróxido de sodio (39,2 g, 980 mmol) se disolvieron en metanol (400 ml), y se añadieron lentamente a la disolución en agitación durante 30 min. Una vez completada la adición, comenzaron a precipitar sólidos blancos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h cuando el análisis de TLC (100 % de acetato de etilo) indicó alrededor de 90 % de conversión. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se suspendió en hexano (2 l), se filtró, y se lavó con hexano (2 x 400 ml). La sal de carboxilato de sodio resultante se transfirió a un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 3 l, equipado con un agitador mecánico, se disolvió en agua (1 l), y se trató lentamente con ácido clorhídrico acuoso 2 N (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 de decantación. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 500 ml), se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para proporcionar 170 g (87 %) de ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico. RMN ¹H (500 Hz, DMSO-*d*₆) 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).

8.

9. **E. Ácido 4-(benciloxicarbonilamino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico.** Un matraz de fondo redondo, de 2 l y 3 bocas, se equipó con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM, un condensador de reflujo, y una entrada de nitrógeno. El matraz se cargó con ácido 4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (100 g, 0,504 mol) y tolueno anhidro (500 ml). El matraz se enfrió hasta 10 °C, y se añadió lentamente DIEA (175 ml, 1,008 mol) durante 5 min, lo que dio como resultado una exotermia suave hasta 14 °C. A la mezcla de reacción se añadió lentamente azida difenilfosfónica (130 ml, 0,605 mol). La mezcla se calentó hasta alrededor de 60 °C, cuando comenzó la liberación de gases. La reacción generó rápidamente una gran cantidad de gas, y se produjo exotermia hasta reflujo. La reacción se agitó a reflujo (110 °C) durante 2 h, después se enfrió hasta 50 °C, y se trató lentamente con alcohol bencílico (104 ml, 1,008 mol) durante 5 min. La reacción se calentó nuevamente hasta 110 °C, y se agitó durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite a vacío, se disolvió en acetato de etilo (2 l), se lavó con salmuera (500 ml), y la capa de salmuera se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite bruto, que se transfirió a un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 5 l, equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM, y una entrada de nitrógeno. El matraz se cargó con metanol (2 l). La mezcla se enfrió hasta 10 °C, y se trató con hidróxido de sodio 2 N (500 ml) durante 5 min, dando como resultado una exotermia hasta 16 °C. La reacción se agitó a 60 °C durante 20 h, cuando el análisis de TLC (20 % de metanol/acetato de etilo) indicó una reacción completa. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el metanol se eliminó a vacío. Con enfriamiento, la mezcla de reacción se acidificó usando ácido clorhídrico 2 N (480 ml) hasta pH 2-3. La mezcla acuosa se extrajo 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 proporcionar el producto bruto como un aceite marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20-100 % de acetato de etilo/hexano), proporcionando 132 g (91 %) de ácido 4-(benciloxicarbonilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico. ¹H RMN (500 Hz, DMSO-*d*₆) 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).

10.

11. **F. Ácido 4-aminobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico.** Una botella Parr de 2 l se cargó con ácido 4-(benciloxicarbonilamino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (105 g, 363 mmol), metanol (500 ml), ácido clorhídrico 0,8 N (500 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (38,6 g, 18,15 mmol, 50 % mojado con agua). La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un agitador Parr bajo 30 gpsi de hidrógeno durante 10 h, cuando el análisis de TLC (10 % de metanol/acetato de etilo) indicó una reacción completa. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un tapón corto de celite, y el tapón se lavó minuciosamente con agua (4 x 100 ml). El filtrado se concentró para proporcionar ácido 4-aminobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (56,3 g, 100 %) como un sólido blanco húmedo, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional; MS (ESI) m/z 156,2 [M+1]⁺

12.

13. **G. Ácido 4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico.** Un matraz de fondo redondo, de 2 l y 3 bocas, se equipó con un agitador mecánico, un condensador de reflujo, un controlador de temperatura J-KEM, y una entrada de nitrógeno. El matraz se cargó con ácido 4-aminobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (56,3 g, 363 mmol) y ácido acético acuoso al 10 % (340 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C, y se trató lentamente durante 45 min con nitrito de sodio (75,0 g, 1,088 mol) en agua (125 ml) mediante un embudo de adición. Se observó una cantidad significativa de desprendimiento de gas, y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta 5 °C, y se trató lentamente durante 30 min con hidróxido de potasio (183 g, 3,265 mol) en metanol (400 ml) mediante un embudo de adición. La reacción se agitó a 65 °C durante 5 h, cuando el análisis de TLC (10 % de metanol/acetato de etilo) indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol, y la mezcla acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 usando ácido clorhídrico concentrado (210 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo/agua. Los sólidos resultantes (impurezas) se filtraron y se lavaron con agua (2 x 30 ml). El filtrado

se extrajo con acetato de etilo (10 x 400 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró hasta sequedad para proporcionar 53 g (94 %) de ácido 4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico; MS (ESI) m/z 155,2 [M-1]⁻

14.

15. **H. 4-Hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilcarbamato de bencilo.** Un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 3 l, se equipó con un agitador mecánico, un controlador de temperatura J-KEM, una entrada de nitrógeno, y un embudo de adición de 125 ml. El matraz se lavó con nitrógeno, y se cargó 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 hasta 10 °C, y se trató con alcohol bencílico (175 ml, 1,695 mol). Después, la mezcla de reacción se trató lentamente con DIEA (118 ml, 678 mmol) y azida difenilfosfónica (87,7 ml, 407 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 50 °C, cuando comenzó la liberación de gases. Se retiró la manta calefactora, y la mezcla de reacción se volvió exotérmica lentamente hasta 75 °C mientras se desprendía gas considerablemente. La reacción se calentó hasta 110 °C, y se agitó durante 20 h, cuando el análisis de TLC (10 % de metanol/acetato de etilo) indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente, y se repartió entre acetato de etilo (1,2 l) y salmuera (700 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20-60 % de acetato de etilo/hexano), proporcionando 61 g (69 %) de 4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilcarbamato de bencilo; MS (ESI) m/z 260,1 [M-1]⁻

16.

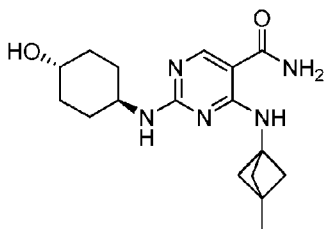
17. **I. Hidrocloruro de 4-aminobiciclo[2.2.1]heptan-1-ol.** Una botella Parr de 2 l se cargó con 4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilcarbamato de bencilo (61 g, 233 mmol), metanol (400 ml), y agua (200 ml). La botella de Parr se lavó con nitrógeno, y se cargó con paladio sobre carbono al 10 % (25 g, 11,65 mmol, mojado al 50 % con agua). La reacción se llevó a cabo bajo 30 gpsi de hidrógeno en un agitador Parr durante 3 h, cuando el análisis de TLC (15 % de metanol/DCM con 2 % de hidróxido de amonio) indicó una reacción completa. La reacción se filtró a través de un tapón de celite, y se concentró para eliminar el metanol. La mezcla acuosa resultante se trató con ácido clorhídrico 2 N (115 ml) hasta que alcanzó un pH de 1-2. La mezcla acuosa se extrajo usando acetato de etilo (5 x 400 ml) para eliminar una impureza. La mezcla acuosa se concentró hasta sequedad, y se secó en una estufa de vacío a 40 °C durante la noche para proporcionar 36,91 g (97 %) de hidrocloruro de 4-aminobiciclo[2.2.1]heptan-1-ol; MS (ESI) m/z 128,1 [M+1]⁺

18.

19. **J. 4-(tert-Butilamino)-2-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)-pirimidin-5-carboxamida.** 4-(tert-Butilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (0,165 g, 0,606 mmol; síntesis descrita aquí), hidrocloruro 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 calentaron a 90°C durante la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-10 % de metanol en acetato de etilo) para dar el producto deseado. (41 mg, 0,127 mmol, 21 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,43 (s a., 0 H) 8,32 (s, 1 H) 7,07 (s a., 1 H) 4,88 (s a., 1 H) 1,94 - 2,14 (m, 2 H) 1,61 - 1,87 (m, 6 H) 1,49 - 1,60 (m, 2 H) 1,42 (s, 9 H). MS (ESI) m/z 320,0 [M+1]⁺

20.

Ejemplo 47: 2-((1r,4r)-4-Hidroxibiciclohexilamino)-4-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. Ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico.** A una disolución de 1-yodo-3-metilbiciclo[1.1.1]pentano (1,62 g, 7,79 mmol; preparado según *Eur. J. Org. Chem.* 1137-1155 (2000)) en éter dietílico (26 ml), se añadió una disolución de tert-butilitio (9,16 ml, 15,57 mmol, 1,7 M en pentano) durante un período de 40 min a -78 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h a esta temperatura, se burbujeó gas de dióxido de carbono a través de la mezcla de reacción durante 5 min, y después se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 %. Las fases acuosas combinadas se acidificaron hasta pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado a 0 °C, se saturaron con cloruro de sodio, y se extrajeron con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron y, después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se purificaron mediante cromatografía en columna (0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (0,5 g, 3,96 mmol, rendimiento 50,9 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,21 (s, 1 H), 1,82 (s, 6 H), 1,14 (s, 3 H).

2.

3. **B. 3-Metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilcarbamato de tert-butilo.** Se añadió gota a gota azida difenilfosfónica (0,340 ml, 1,577 mmol) a una disolución 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 tert-butanol seco (6 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y después se calentó hasta reflujo durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo tres veces con tert-butil metil éter. La fase orgánica combinada se lavó con disolución acuosa saturada de

bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración y evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-5 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 3-metilbicio[1.1.1]pentan-1-ilcarbamato de tert-butilo (0,111 g, 0,563 mmol, rendimiento 35,7 %); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,74 (s, 6 H), 1,36 (s, 9 H), 1,17 (s, 3 H).

4.

5.

C. Hidrocloruro de 3-metilbicio[1.1.1]pentan-1-amina. A una disolución de 3-metilbicio[1.1.1]pentan-1-ilcarbamato de tert-butilo (0,1 g, 0,507 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se añadió ácido clorhídrico (0,760 ml, 3,04 mmol, 4 M en dioxano) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, los sólidos resultantes se lavaron con éter dietílico, y la suspensión resultante se filtró para dar hidrocloruro de 3-metilbicio[1.1.1]pentan-1-amina (0,04 g, 0,299 mmol, rendimiento 59,1%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,59 (s a., 3H), 1,84 (s, 6H), 1,22 (s, 3 H).

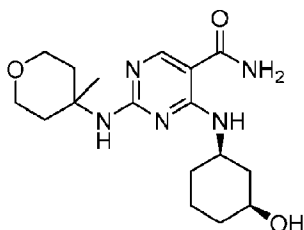
6.

7.

D. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(3-metilbicio[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida. A una suspensión agitada de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (0,25 g, 0,838 mmol; síntesis descrita aquí) e hidrocloruro de 3-metilbicio[1.1.1]pentan-1-amina (0,123 g, 0,922 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (0,366 ml, 2,095 mmol), y la reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida, y después se añadió agua enfriada con hielo (20 ml) al residuo. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1 h, y después el precipitado formado se filtró, se lavó con agua, y se secó a vacío para proporcionar 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-metilbicio[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,222 g, 0,670 mmol, rendimiento 80 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 - 1,31 (m, 7 H), 1,81 - 1,93 (m, 4 H), 1,98 (s, 6 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 4,56 (d, $J=4,29$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J=7,81$ Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 332,4 $[M+1]^+$.

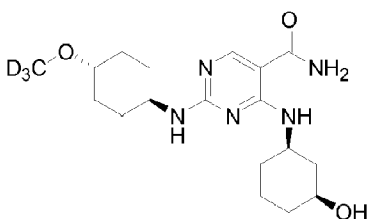
8.

Ejemplo 48: 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida



A. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (0,740 g, 2,354 mmol; síntesis descrita aquí), hidrocloruro de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (0,892 g, 5,88 mmol), DIEA (1,645 ml, 9,42 mmol) y NMP (20 ml) se combinaron y se calentaron durante 1 h a 180 °C en un microondas. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-10 % de metanol en DCM) para proporcionar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida (88 mg, 0,252 mmol, rendimiento 10,70 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,96 (s a., 1H), 8,35 (s, 1H), 6,76 (s a., 1H), 4,65 (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-[($^2\text{H}_3$)metiloxi]-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



A. (1r,4r)-4-[($^2\text{H}_3$)metiloxi]-N-tritilciclohexanamina. A una disolución de (1r,4r)-4-(tritilamino)ciclohexanol (2,34 g, 6,55 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió hidruro de sodio (524 mg, 13,1 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Después de que la mezcla resultante se agitara durante 30 minutos a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota a 0 °C una disolución de yodo($^2\text{H}_3$)metano (1,0 g, 6,89 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de nitrógeno, después se vertió en agua con hielo 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 a vacío para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5 % de acetato de etilo en éter de petróleo)

para dar el compuesto del título (2,0 g, 5,35 mmol, rendimiento 83 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 375,0 $[M+1]^+$.

2.

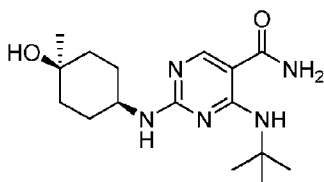
3. **B. (1r,4r)-4-[(²H₃)Metiloxi]ciclohexanamina.** A una disolución enfriada (0°C) de (1r,4r)-4-[(²H₃)metiloxi]-N-tritilciclohexanamina (2,0 g, 5,35 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (3 ml) a 0°C. La mezcla resultante era de color rojo oscuro. Se añadió trietilsilano (0,4 ml) hasta que la mezcla resultante se volvió incolora. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min más. Después de eliminar todos los disolventes volátiles a vacío, el residuo se secó adicionalmente a alto vacío durante 2 h para dar el producto bruto como un sólido blanco. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo, y se añadió una disolución acuosa de hidrócloruro (20 ml, 0,25 mol/l). La capa orgánica se eliminó, y la capa inorgánica se lavó dos veces con acetato de etilo. Se añadió disolución acuosa de amoníaco (2 ml) a la capa inorgánica, y la mezcla se agitó durante 15 min. La concentración a vacío dio el producto bruto como un sólido blanco (706 mg, 5,35 mmol, rendimiento 100 %). MS (ESI) m/z 133,0 $[M+1]^+$

4.

5. **C. 4-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-[(²H₃)metiloxi]ciclohexanamino)pirimidin-5-carboxamida.** Una mezcla de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (160 mg, 0,5 mmol; síntesis descrita aquí), (1r,4r)-4-[(²H₃)metiloxi]-ciclohexanamina (132 mg, 1,0 mmol), DIEA (194 mg, 1,5 mmol) y NMP (1 ml) se combinaron y se calentaron a 80 °C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-15 % de metanol en DCM) para dar el producto deseado como un polvo blanco (120 mg, 0,33 mmol, rendimiento 63 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 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 $[M+1]^+$.

6.

Ejemplo 50: 4-(tert-butilamino)-2-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida

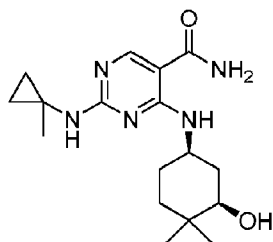


25

A. 4-(tert-butilamino)-2-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida. 4-(tert-Butilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (0,110 g, 0,404 mmol; síntesis descrita aquí), (1s,4s)-4-amino-1-metilciclohexanol (0,055 g, 0,429 mmol; preparado según la Publicación de Sol. Int. PCT n.º 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 disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-10 % de metanol en acetato de etilo) para dar el producto deseado. (37 mg, 0,115 mmol, 27 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,08 - 9,23 (m, 1 H) 8,25 - 8,37 (m, 1 H) 6,89 - 7,06 (m, 1 H) 3,97 - 4,04 (m, 1 H) 3,46 - 3,62 (m, 1 H) 1,48 - 1,71 (m, 6 H) 1,40 (s, 9 H) 1,19 - 1,36 (m, 2 H) 1,10 (s, 4 H). MS (ESI) m/z 322,4 $[M+1]^+$

35

Ejemplo 51: 4-((1R,3R)-3-Hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carboxamida



40

1. **A. 2-(1-Metilciclopropilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución en agitación de 2-(1-metilciclopropilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (0,653 g, 2,96 mmol, síntesis descrita aquí) en DMSO (8 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 6N (2,470 ml, 14,82 mmol) y disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (1,873 ml, 16,52 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 20 minutos, y entonces se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo nuevamente con 50 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta obtener sólidos, que se secaron en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar 2-(1-metilciclopropilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (305 mg, 1,280 mmol, rendimiento 43,2 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,31 - 8,54 (m, 1 H), 7,80 - 8,07 (m, 1 H), 6,97 - 7,77 (m, 1 H), 2,39 (s a., 3 H), 1,37 (s, 3 H), 0,52 - 0,79 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 239,0 $[M+1]^+$.

45

2.

3. **B. 2-(1-Metilciclopropilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución en agitación de 2-(1-metilciclopropilamino)-4-(metiltio)-pirimidin-5-carboxamida (305 mg, 1,280 mmol) en cloroformo (25,6 ml) se

50

añadió en porciones 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina (502 mg, 1,920 mmol). La disolución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un sólido blanco. Se añadió acetato de etilo (10 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró, se lavó con acetato de etilo, y se secó en una estufa de vacío durante unas pocas horas para proporcionar 2-(1-metilciclopropilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (242 mg, 0,952 mmol, rendimiento 74,4 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,35 - 8,90 (m, 2 H), 7,88 - 8,14 (m, 1 H), 7,28 - 7,59 (m, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 1,32 - 1,46 (m, 3 H), 0,68 - 0,84 (m, 2 H), 0,50 - 0,70 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 255,0 [M+1]⁺.

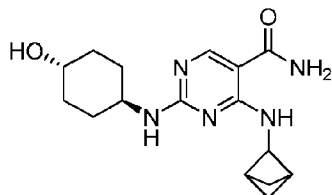
4.

5. **C. 4-((1R,3R)-3-Hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carboxamida.**

A una suspensión en agitación de 2-(1-metilciclopropilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (242 mg, 0,952 mmol) y una mezcla de hidrócloruro de (1R,5R)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol e hidrócloruro de (1S,5S)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol (222 mg, 1,237 mmol, síntesis descrita aquí) en DMF (4,543 ml) se añadió DIEA (0,499 ml, 2,85 mmol), y la reacción se calentó hasta 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se vertió en 50 ml de agua con hielo. Los sólidos resultantes se suspendieron durante ~ 1 h, se filtraron, se enjuagaron con agua, y se secaron durante unas pocas horas en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar una mezcla de 4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)-pirimidin-5-carboxamida y 4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carboxamida (169 mg, 0,507 mmol, rendimiento 53,3%). Este material se separó mediante SFC quiral preparativa usando una columna ChiralPak AD-H, 250 x 30 mm I.D., con un gradiente isocrático de etanol al 40 % + hidróxido de amonio al 0,1 % en CO₂ a un caudal de 60 ml/min y a 38 °C. El isómero que eluye más rápido se denominó pico 1, y se obtuvieron 49 mg (0,147 mmol). El isómero que eluye más lento se denominó pico 2, y se obtuvieron 51 mg (0,153 mmol). Pico 1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,71 - 9,02 (m, 1 H), 8,21 - 8,43 (m, 1 H), 7,03 - 7,54 (m, 1 H), 4,44 - 4,58 (m, 1 H), 3,81 - 3,99 (m, 1 H), 3,07 - 3,25 (m, 1 H), 1,74 - 2,08 (m, 1 H), 1,35 (s, 8 H), 0,87 - 0,97 (m, 3 H), 0,77 - 0,86 (m, 3 H), 0,62 - 0,70 (m, 2 H), 0,47 - 0,59 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 334,2 [M+1]⁺. Pico 2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,72 - 9,00 (m, 1 H), 8,18 - 8,46 (m, 1 H), 7,12 - 7,60 (m, 1 H), 4,38 - 4,61 (m, 1 H), 3,76 - 3,98 (m, 1 H), 3,04 - 3,26 (m, 1 H), 1,75 - 2,10 (m, 1 H), 1,35 (s, 8 H), 0,92 (s, 3 H), 0,82 (s, 3 H), 0,61 - 0,72 (m, 2 H), 0,47 - 0,60 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 334,2 [M+1]⁺. Mediante comparación de la potencia del SAR con compuestos similares de estereoquímica absoluta conocida, el Pico 1 se asignó como 4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carboxamida. El Pico 2 se asignó como 4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)pirimidin-5-carboxamida.

6.

Ejemplo 52: 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxibiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. 2-Fenilbiciclo[1.1.1]pentan-2-ol.** Una disolución en agitación de ciclobutil(fenil)metanona (3,0 g, 18,8 mmol) en 800 ml de benceno se irradió con una lámpara de arco de mercurio de 1000 W durante 48 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se concentró, y el residuo (3,1 g) se purificó mediante cromatografía en columna (10%-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado como un sólido blanco (0,9 g, 5,6 mmol, rendimiento: 30%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,41-7,28 (m, 5 H), 3,04 (s, 2 H), 2,82 (dd, J₁ = 10,2 Hz, J₂ = 2,4 Hz, 1 H), 2,09 (s, 1 H), 1,78 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 1,50 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 1,33 (dd, J₁ = 9,9, J₂ = 3,3 Hz, 1 H).

2.

3. **B. Acetato de 2-fenilbiciclo[1.1.1]pentan-2-ilo.** A una disolución en 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 añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,5 ml, 21,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a 0°C, y durante 1 h a temperatura ambiente. La disolución se vertió sobre hielo, y se extrajo dos veces con 50 ml de éter dietílico. La disolución de éter dietílico combinada se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con disolución acuosa saturada de sulfato de cobre. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la disolución se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el producto deseado (2,7 g, 13,4 mmol, rendimiento: 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,47-7,26 (m, 5 H), 3,31 (s, 2 H), 2,43 (dd, J₁ = 10,4 Hz, J₂ = 2,8 Hz, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 1,80 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 1,66 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 1,49 (dd, J₁ = 10,4, J₂ = 3,2 Hz, 1 H).

4.

5. **C. 2-Fenilbiciclo[1.1.1]pentano.** En un matraz de tres bocas se colocó una disolución de acetato de 2-fenilbiciclo[1.1.1]pentan-2-ilo (2,7 g, 13,4 mol) en 50 ml de éter anhidro. El matraz se enfrió hasta -78°C, y se añadieron 150 ml de amoníaco líquido. A la mezcla agitada se añadió sodio (0,62 g, 27,0 mmol) en trozos pequeños durante un período de 10 minutos. La agitación se continuó hasta que desapareció el color azul. La

reacción se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amoníaco (5 ml), y el disolvente se dejó evaporar durante la noche. Se añadió pentano (40 ml) al residuo, y la disolución se lavó con 30 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (100 % de pentano) para dar el compuesto deseado como un líquido incoloro (1,8 g, 12,5 mmol, rendimiento: 93%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,40-7,21 (m, 5 H), 3,48 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 2,81 (s, 2 H), 2,20 (dd, J₁ = 9,9 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1 H), 2,00 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 1,94-1,85 (m, 2 H).

6.

7.

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), peryodato de sodio (41,5 g, 194 mmol), agua (155 ml), perclorometano (110 ml) y acetonitrilo (110 ml) se agitó durante 4 días. Se añadió DCM (200 ml) a la mezcla, y los sólidos se eliminaron mediante filtración. El líquido madre se alcalinizó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 M), y el disolvente orgánico se eliminó mediante presión reducida. La capa inorgánica residual se extrajo con éter dietílico (100 ml x 2), y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2 M) hasta pH < 3, después se extrajo con éter dietílico (100 ml x 5). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para dar el ácido bruto como un líquido amarillo. Después, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar 400 mg (3,57 mmol, rendimiento: 18 %) del producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,97 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 2,82 (s, 2 H), 2,49 (dd, J₁ = 7,2 Hz, J₂ = 3,3 Hz, 1 H), 1,92 (dd, J₁ = 7,2 Hz, J₂ = 3,3 Hz, 1 H), 1,79-1,76 (m, 2 H).

8.

9.

E. Hidrocloruro de biciclo[1.1.1]pentan-2-amina. A una disolución en 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 añadió 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 h en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para dar biciclo[1.1.1]pentan-2-ilcarbamato de tert-butilo bruto. El producto bruto se disolvió en 15 ml de disolución de ácido clorhídrico (1 M en metanol), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución se concentró, y el residuo se suspendió en 50 ml de éter dietílico. La mezcla se agitó durante 15 min, y los precipitados se recogieron y se secaron para dar el compuesto del título (350 mg, rendimiento: 33%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,58 (s a, 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, J₂ = 2,8 Hz, 1H).

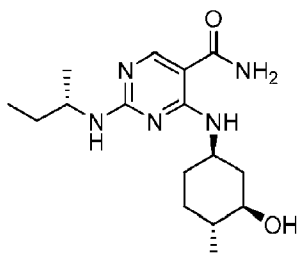
10.

11.

F. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-2-ilamino)-2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida. Una mezcla de 2-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (300 mg, 0,95 mmol; síntesis descrita aquí), hidrocloruro 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 h. La mezcla resultante se purificó dos veces mediante cromatografía de líquidos preparatoria de alta resolución (5-80 % de acetonitrilo en agua) para dar el producto bruto (105 mg), que se recrystalizó en cloroformo para dar el compuesto deseado (85,2 mg, 0,27 mmol, rendimiento: 28%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 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 (m, 6H), 1,66 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,39-1,34 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 318,1 [M+H]⁺.

12.

Ejemplo 53: 2-((*S*)-sec-Butilamino)-4-(((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida



1.

A. 4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida. 4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (0,335 g, 1,203 mmol; síntesis descrita aquí) se disolvió en DMSO (3 ml). Después se añadieron disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,003 ml, 6 M, 6,02 mmol) y disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (0,682 ml, 6,02 mmol, 30 %), a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua con hielo. El precipitado blanco se recogió, y se lavó dos veces con agua. El sólido se secó para dar 4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-ciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (0,260 g, 0,877 mmol, rendimiento 72,9 %); MS (ESI) *m/z* 297,7 [M+1]⁺.

2.

3.

B. 4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida. Se disolvió 4-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (315 mg, 1,063 mmol) en NMP (4 ml), y se enfrió hasta 0°C antes de añadir mCPBA (476 mg, 2,126 mmol) en porciones. Después de 1 h, se añadieron 75 ml de agua enfriada con hielo directamente a la mezcla de reacción, y la suspensión se dejó agitar

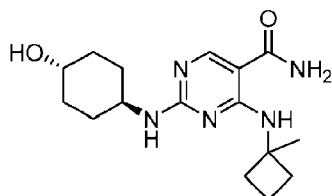
durante 2 h antes de eliminar por filtración el precipitado blanco. El filtrado se condensó entonces a presión reducida para eliminar el agua. La disolución de NMP se usó directamente en la siguiente etapa suponiendo una conversión cuantitativa al producto deseado; MS (ESI) m/z 329,4 $[M+1]^+$.

4.

5. **C. 2-((S)-sec-Butilamino)-4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida.** A una suspensión en agitación de 4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (0,2 g, 0,609 mmol) en DMF (3 ml) se añadió (S)-(+)-sec-butilamina (0,305 ml, 3,05 mmol), y la reacción se calentó hasta 90°C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida, y después se purificó usando HPLC semipreparativa de fase inversa (5-75 % de metanol + 0,1 % de ácido fórmico en agua + 0,1 % de ácido fórmico, durante 26 min). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se redisolvió en metanol (5 ml), se hizo pasar sobre un tubo SPE de resina HCO₃ Varian StratoSpheres para eliminar el ácido fórmico (equiv. de bicarbonato de 0,9 mmol), y después se concentró a presión reducida para proporcionar 2-((S)-sec-butilamino)-4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida (0,129 g, 0,402 mmol, rendimiento 66 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80 - 1,24 (m, 15 H) 1,35 - 1,45 (m, 1 H) 1,54 (s a., 1 H) 1,66 (d, *J*=12,89 Hz, 1 H) 1,92 (s a., 1 H) 2,14 (s a., 1 H) 2,97 (s a., 1 H) 3,71 - 3,99 (m, 1 H) 4,55 (d, *J*=5,86 Hz, 1 H) 6,96 (s a., 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,90 (s a., 1 H); MS (ESI) m/z 322,5 $[M+1]^+$.

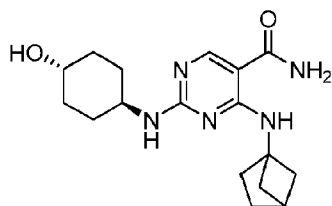
6.

Ejemplo 54: 2-(((1R,4R)-4-Hidroxyciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)pirimidin-5-carboxamida



A. 2-(((1R,4R)-4-Hidroxyciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutil-amino)pirimidin-5-carboxamida. A una mezcla de 2-(((1R,4R)-4-hidroxyciclohexil-amino)-4-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida y 2-(((1R,4R)-4-hidroxyciclohexil-amino)-4-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (1,414 mmoles en total; síntesis descrita aquí) en NMP (18 ml) se añadió hidrocloreto de 1-metilciclobutanamina (0,189 g, 1,556 mmol) y DIEA (0,988 ml, 5,66 mmol). La disolución resultante se calentó a 100°C durante la noche. Se añadieron 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 se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de metanol en DCM) para proporcionar 2-(((1R,4R)-4-hidroxyciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)pirimidin-5-carboxamida (0,193 g, 0,604 mmol, rendimiento 42,7%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,13 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,57 (s a., 1 H) 7,01 (d, *J*=7,81 Hz, 2 H) 4,53 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 3,58 (s a., 1 H) 2,32 (d, *J*=10,54 Hz, 2 H) 1,94 - 2,11 (m, 2 H) 1,84 (d, *J*=5,08 Hz, 6 H) 1,52 (s, 3 H) 1,05 - 1,36 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 320,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 55: 4-(Biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(((1R,4R)-4-hidroxyciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida



1. **A. 2-Metilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol.** A una disolución de biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (25 g, 0,23 mol) en éter dietílico (250 ml) se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio en THF (3 mol/l, 90 ml, 0,27 mol) durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Después, la reacción se paralizó con 40 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para dar el producto deseado (26 g, 0,205 mol, rendimiento: 90%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,20 (s, 1 H), 2,01 (s, 1H), 1,94 (s, 1 H), 1,61-1,49 (m, 3 H), 1,34-1,20 (m, 7H).

2.

3. **B. 1-Metilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol.** A una disolución de 2-metil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (26 g, 0,20 mol) en ácido acético (50 g, 0,83 mol) se añadió 1 ml de ácido sulfúrico. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en 100 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), con salmuera (100 ml), y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente dio acetato de 1-metil-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo (31 g, 0,173 mol, rendimiento: 89%) como un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional.

- 4.
5. Una mezcla de acetato de 1-metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo (31 g, 0,17 mol) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio (5 %, 250 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo 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 la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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(s a, 3H), 1,01-0,97(m, 2H).
- 6.
7. **C. Trifluorometanosulfonato de metilenbicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo.** A una disolución de dicloruro de oxalilo (31,75 g, 0,25 mol) en DCM (300 ml) se añadió a -78°C en orden consecutivo DMSO (19,5 g, 0,25 mol), una disolución de 1-metilbicyclo[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 se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se vertió en 200 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), con salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida dio metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona bruta, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 12,4 g (0,10 mol, rendimiento: 60%) de este compuesto.
- 8.
9. A una disolución de metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (26 g, 0,209 mol) y 2,6-di-tert-butil-4-metil-piridina (64 g, 0,315 mol) en DCM (300 ml) se añadió gota a gota 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 h. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con una disolución de ácido clorhídrico al 10 % (3 x 100 ml), con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), con salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100 % de n-pentano) para dar el producto deseado (7,6 g, 0,03 mol, 14 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).
- 10.
11. **D. Trifluorometanosulfonato de 2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo.** Una disolución de trifluorometanosulfonato de metilenbicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo (7,6 g, 0,03 mol) en metanol (100 ml) se enfrió hasta -40°C, y se hizo pasar una corriente de ozono a través de la mezcla de reacción. Cuando el color de la mezcla viró a azul, el ozono se eliminó haciendo pasar una corriente de argón a través de la disolución durante 10 min. Se añadió sulfuro de dimetilo (5 ml) a la mezcla, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua, y se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el producto deseado (4,6 g, 18,1 mmol, rendimiento: 60%) como un aceite amarillento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,73(s a, 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).
- 12.
13. **E. Ácido bicyclo[2.1.1]hexano-1-carboxílico.** Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo (4,6 g, 18,1 mmol) en 600 ml de etanol/agua (60 % p/p) y TEA (3,7 g, 36,2 mmol) se calentó a 130°C durante 100 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se vertió en una disolución acuosa de ácido clorhídrico (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 disolución se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el producto deseado (1,00 g, 8,09 mmol, rendimiento: 45%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).
- 14.
15. **F. Bicyclo[2.1.1]hexan-1-ilcarbamato de bencilo.** A una disolución de ácido bicyclo[2.1.1]hexano-1-carboxílico (1,0 g, 8,09 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió DIEA (2,5 g, 12,4 mmol), azida difenilfosforílica (3,1 g, 11,2 mmol) y fenilmetanol (1,5 g, 14,2 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % 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]⁺.
- 16.
17. **G. Hidrocloruro de bicyclo[2.1.1]hexan-1-amina.** A una disolución de bicyclo[2.1.1]hexan-1-ilcarbamato de bencilo (1,2 g, 5,2 mmol) en metanol (30 ml) se añadió paladio sobre carbón (10 %, 0,1 g). La mezcla de reacción se agitó a 50°C en una atmósfera de hidrógeno (50 Psi) durante la noche, y se filtró a través de celite. Al filtrado se añadió una disolución de ácido clorhídrico (10 % en metanol, 20 ml). La mezcla se concentró, y el residuo se suspendió en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió y se secó para dar el producto deseado (550 mg, 4,13 mmol, rendimiento: 79%). ¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,73 (s a, 3H), 2,4 (s a, 1H), 1,71-1,69 (m, 6H), 1,32-1,31 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* = 98,2 [M+H]⁺.
- 18.

19. **H. 4-(Biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución agitada de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (427 mg, 2,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió DIEA (890 mg, 6,9 mmol) e hidrocloreto de biciclo[2.1.1]hexan-1-amina (320 mg, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de salmuera, y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo) para dar el producto deseado (502 mg, 2,0 mmol, rendimiento 89 %). MS (ESI) m/z = 247,2 $[M+1]^+$.

20.

21. **I. 4-(Biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución de 4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (502,0 mg, 2,0 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (1,2 g, 30 %, 10,2 mmol) y disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,7 ml, 6 mol/l, 10,2 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 15 min, y después se paralizó mediante adición de agua (30 ml). El sólido formado se recogió y se secó a vacío para dar el producto deseado (500 mg, 1,9 mmol, rendimiento 93%). MS (ESI) m/z = 265,3 $[M+1]^+$.

22.

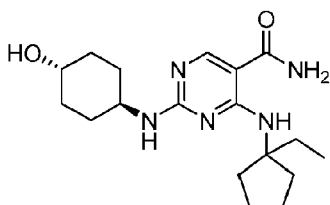
23. **J. 4-(Biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida y 4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución de 4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (500 mg, 1,9 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió mCPBA (490 mg, 2,8 mmol) en porciones. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol al 5-10 % en DCM) para dar 510 mg de la mezcla deseada. MS (ESI) m/z = 281,3, 297,3 $[M+1]^+$.

24.

25. **K. 4-(Biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(((1r,4r)-4-hidrox ciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida.** A la mezcla de 4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida y 4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (200 mg, alrededor de 0,71 mmol) y (1r,4r)-4-aminociclohexanol (123,3 mg, 1,02 mmol) en NMP (10 ml) se añadió DIEA (183,0 mg, 1,42 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (187,3 mg, 0,56 mmol, rendimiento 72%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 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 $[M+H]^+$.

26.

Ejemplo 56: 4-(1-Etilciclopentilamino)-2-(((1r,4r)-4-hidrox ciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida



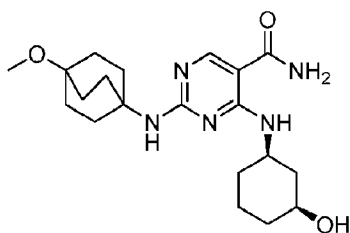
1. **A. Ciclopent-3-enocarboxilato de etilo.** A una disolución agitada de ácido ciclopent-3-enocarboxílico (10 g, 89,3 mmol) en etanol anhidro (30 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (15,9 g, 134 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró. El residuo se vertió en agua. La mezcla resultante 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. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 2,5 % 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 la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

2.

3. **B. 1-Etilciclopent-3-enocarboxilato de etilo.** A una disolución de diisopropilamina (10 ml, 72 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añadió n-butil-litio (29 ml, 72 mmol, disolución 2,5 M en hexano) durante 20 min a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C en nitrógeno durante 1 h. El diisopropilamiduro de litio recién preparado se añadió a una mezcla de ciclopent-3-enocarboxilato de etilo (6,7 g, 47,9 mmol) en THF anhidro (50 ml) durante 20 minutos a -78°C. Después de otra hora a esta temperatura, se añadió yodetano (11,2 g, 72 mmol) durante 20 min. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se paralizó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo 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 bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

4.

5. **C. Ácido 1-etilciclopent-3-enocarboxílico.** Una disolución de 1-etilciclopent-3-enocarboxilato de etilo (3,5 g, 20,8 mmol) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio (20,8 ml, 2 mol/l) en metanol (30 ml) se agitó a 80°C durante 2 h, y después se concentró. El residuo se vertió en agua, y se extrajo con éter (3 x 100 ml). La capa acuosa se aciduló con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 4 mol/l hasta 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 a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 13,6 mmol, rendimiento 65,5 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).
- 6.
7. **D. (1-Etilciclopent-3-en-1-il)carbamato de bencilo.** A una disolución de ácido 1-etilciclopent-3-enocarboxílico (1,9 g, 13,6 mmol) en dioxano (30 ml) se añadió DIEA (5,3 g, 41 mmol), azida de difenilfosforilo (4,5 g, 16,3 mmol) y alcohol bencilico (2,2 g, 20,4 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (2,5 % de 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]⁺.
- 8.
9. **E. Hidrocloruro de 1-etilciclopentanamina.** A una disolución de (1-etilciclopent-3-en-1-il)carbamato de bencilo (1,3 g, 5,3 mmol) en metanol (20 ml) se añadió paladio sobre carbón (130 mg, 10%). La mezcla de reacción se agitó a 50°C en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. A la reacción se añadió una disolución de ácido clorhídrico (20 ml, 1 mol/l en metanol), y la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (900 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* = 114,2 [M+H]⁺.
- 10.
11. **F. 4-(1-Etilciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución en agitación de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (984 mg, 5,3 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió DIEA (2,1 g, 15,9 mmol) e hidrocloruro de 1-etilciclopentanamina (900 mg bruto). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para obtener el producto deseado como un aceite amarillo (830 mg, 3,2 mmol, rendimiento 53,5 %). MS (ESI) *m/z* = 263,2 [M+H]⁺.
- 12.
13. **G. 4-(1-Etilciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución agitada de 4-(1-etilciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (830 mg, 3,2 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (1,8 g, 30 %, 16 mmol) y disolución acuosa de hidróxido de sodio (2,7 ml, 6 mol/l, 16 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 15 min, y se diluyó con agua. La mezcla 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 a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol al 5 % en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (800 mg, 2,9 mmol, rendimiento 90 %). MS (ESI) *m/z* = 281,2 [M+1]⁺.
- 14.
15. **H. 4-(1-Etilciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida.** A 0°C, mCPBA (873 mg, 4,3 mmol) se añadió en porciones a una disolución de 4-(1-etilciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (800 mg, 2,9 mmol) en THF (30 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró, y el bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5 % de metanol en DCM) para proporcionar el producto deseado (800 mg, 2,56 mmol, rendimiento 90 %). MS (ESI) *m/z* = 313,2 [M+1]⁺.
- 16.
17. **I. 4-(1-Etilciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxíciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida.** A una mezcla de 4-(1-etilciclopentilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (200 mg, 0,64 mmol) y (1r,4r)-4-amino-ciclohexanol (115 mg, 1 mmol) en NMP (10 ml) se añadió DIEA (255 mg, 1,98 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (117,0 mg, 0,34 mmol, rendimiento 51%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 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]⁺.
- 18.

Ejemplo 57: 4-(((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexil)amino)-2-((4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)pirimidin-5-carboxamida

5 **A. 1-(2-Cloroetil)ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo.** A una disolución en agitación de ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico (100 g, 0,58 mol) en metanol anhidro (800 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (208 g, 1,75 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo 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 ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo bruto (105 g, 0,53 mol, rendimiento 90,5%), que se usó sin purificación adicional.

10 A una disolución de diisopropilamina (88 ml, 0,62 mol) en THF anhidro (500 ml) se añadió n-butil-litio (240 ml, 0,6 mol, disolución 2,5 M en hexano) durante 20 min a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C en nitrógeno durante 30 min.

15 A la mezcla descrita anteriormente de ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo bruto (100 g, 0,5 moles) y hexametilfosforamida (360 ml, 2 moles) en THF anhidro (800 ml) se añadió la disolución de diisopropilamido de litio recién preparada (preparación descrita anteriormente) durante 30 min a -40°C. Después de agitar durante 1 h a esta temperatura, se añadió 1-bromo-2-cloroetano (42 ml, 0,5 mol) sobre 1. La mezcla se agitó durante 3 h a -78°C, y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se paralizó mediante adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico (3 N, 420 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración dio el compuesto del título (116 g, rendimiento 88%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

25 **B. Biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo.** A una disolución de diisopropilamina (77 ml, 0,54 mol) en THF anhidro (500 ml) se añadió n-butil litio (210 ml, 0,53 mol, disolución 2,5 M en hexano) durante 20 min a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C en nitrógeno durante 30 min.

30 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 añadió diisopropilamido de litio recién preparado (preparación descrita anteriormente) durante 30 min a -40°C. La mezcla se agitó durante 2 h a -78°C, y después se agitó durante la noche dejando calentar hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. Los disolventes volátiles se eliminaron mediante evaporación a presión reducida. La capa acuosa se extrajo 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 a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (58,0 g, 0,25 mol, rendimiento 50 % en dos etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,65 (s, 6H), 1,81 (s, 12H).

40 **C. Ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.** Una disolución 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 se añadió una disolución de hidróxido de potasio (9,8 g, 0,175 mol) en metanol (100 ml) y agua (12 ml) durante 30 min. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 24 h, 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 hasta pH = 3 mediante adición de ácido clorhídrico, y se extrajo 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%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,65 (s, 3H), 1,81 (s, 12H); MS (ESI) m/z = 211,3 [M-H]⁻.

50 **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 añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 51,8 ml, 51,8 mmol) y una disolución de nitrato de plata (8,8 g, 51,9 mmol) en agua (10 ml). El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua, acetona y éter dietílico, y se secó a vacío a 115°C durante 4 h. La ((4-(metoxicarbonil)-biciclo[2.2.2]octano-1-carbonil)oxi)plata obtenida (15,3 g, 47,9 mmol) se suspendió en hexano (125 ml), seguido de la adición de bromo (7,7 g, 48,1 mmol) durante 30 min a temperatura ambiente. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido, y la torta del filtro se lavó con hexano (150 ml x 4). Los filtrados orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml x 2) y salmuera (200 ml), y después se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración a presión reducida dio el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,2 g,

0,17 mol, rendimiento 33 % en dos etapas). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 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]octano-1-carboxílico. 4-Bromobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (17,0 g, 69,0 mmol) se sometió a reflujo en 1,5 l de disolución acuosa de hidróxido de sodio al 1% durante 24 h. Después de enfriar, la disolución de reacción se aciduló con ácido clorhídrico (6 N, 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 %), el cual se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación; MS (ESI) m/z = 169,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

F. 4-Hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo. A una disolución de ácido 4-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (14 g, 82,4 mmol) en metanol (300 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 10 h, y después se concentró. El residuo se disolvió en agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), con salmuera (100 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración dio el compuesto del título (14,5 g, rendimiento 96%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,64 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 6H), 1,69-1,64 (m, 6H).

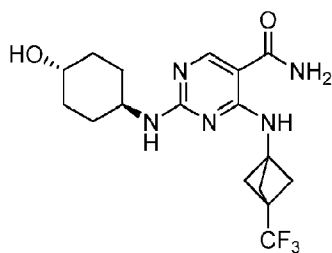
G. 4-Metoxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo. A una disolución de 4-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (8,9 g, 48 mmol) en THF anhidro (150 ml) a -78°C se añadió n-butil litio (23 ml, 57,5 mmol, disolución 2,5 M en hexano) durante 30 min, seguido de la adición lenta de yodometano (14 g, 98 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h, y se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La disolución resultante se concentró, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el producto del título (6,5 g, 67 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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]octano-1-carboxílico. 4-Metoxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (6,5 g, 33 mmol) se sometió a reflujo en una disolución acuosa de hidróxido de sodio (5 %, 150 ml) durante 2 h. Después de enfriar, la disolución de reacción se aciduló con disolución 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 la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z = 183,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

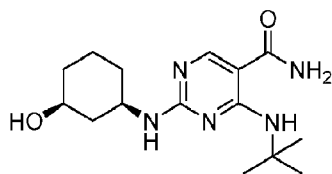
I. (4-Metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ácido 4-metoxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (5,9 g, 32 mmol) en dioxano (80 ml) se añadió DIEA (8,3 g, 64,2 mmol), azida difenilfosforílica (13,2 g, 48 mmol) y fenilmetanol (17,3 g, 160 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol al 5 % en DCM) para dar el producto deseado. (9 g, 31 mmol, rendimiento 96%). MS (ESI) m/z = 290,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

J. Hidrocloruro de 4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-amina. A una disolución de (4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de bencilo (9 g, 31 mmol) en metanol (150 ml) se añadió paladio sobre carbón (0,5 g, 10%). La mezcla de reacción se agitó a 50°C en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante la noche, y después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una disolución de ácido clorhídrico (10 % en metanol, 50 ml), y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo resultante se suspendió en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el precipitado se recogió y se secó para dar el producto deseado (3,8 g, 20 mmol, rendimiento: 68%). ^1H -RMN (400MHz, $\text{DMS}-d_6$) δ ppm 8,14 (s a, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 6H), 1,68-1,64 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 156,1 $[\text{M}+1]^+$.

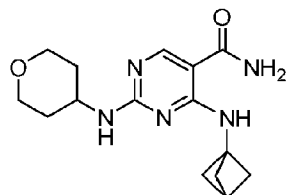
K. 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(4-metoxi-biciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida. A una disolución de 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (1,2 g, 3,8 mmol; síntesis descrita aquí) e hidrocloruro de 4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-amina (600 mg, 3,1 mmol) en NMP (12 ml) se añadió DIEA (1,03 g, 8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130°C bajo irradiación con microondas durante 3 h. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el producto deseado (230 mg, 0,6 mmol, rendimiento 15,5%). ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8,70 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,40 (s a, 2H), 5,01 (s a, 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 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 58: 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida**A. 2-((1r,4r)-4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida.**

A una disolución en NMP de 5 ml de 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (445 mg, 1,416 mmol) se añadió hidrócloruro 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 se calentó entonces a 90°C durante la noche. La LCMS mostró la masa de producto deseado como pico dominante. La reacción bruta se purificó directamente en una HPLC semipreparativa (método: 5-80% acetonitrilo + 0,1% TFA en agua + 0,1% TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida hasta un volumen <5 ml. El material se neutralizó entonces con bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se 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 del disolvente a presión reducida dio 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol en DCM sobre 1650 ml; 40 ml/min). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida (135 mg, 0,35 mmol, rendimiento 24,8%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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=4,29 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 (s a., 4H); MS (ESI) *m/z* 386,0 [M+1]⁺.

Ejemplo 59: 4-(tert-Butilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida

A. 4-(tert-butilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida. A una mezcla de 4-(tert-butilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (250 mg, 0,918 mmol; síntesis descrita aquí) 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 añadió DIEA (374 mg, 2,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (212,2 mg, 0,69 mmol, rendimiento 75%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,86 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,53 (s a, 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)pirimidin-5-carboxamida

- A. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo.** A una disolución agitada de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (3,0 g, 16 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió DIEA (6,2 g, 48 mmol) e hidrócloruro de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (1,9 g, 16 mmol; preparado según Org. Lett., 13(17): 4746-4748 (2011)). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h, y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para dar el producto deseado (3,5 g, 14,9 mmol, rendimiento 93 %). MS (ESI) *m/z* = 233,2 [M+1]⁺.

2.

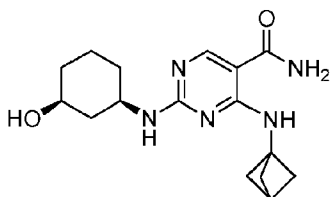
3. **B. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (3,45 g, 14,9 mmol) en DMSO (15 ml) se añadió una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (8,4 g, 30 %, 74,5 mmol) y disolución acuosa de hidróxido de sodio (12,4 ml, 6 mol/l, 74,5 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 15 min, y después se paralizó mediante adición de agua (30 ml). El sólido formado se recogió y se secó a vacío para dar el producto deseado (3,5 g, 14,0 mmol, rendimiento 94%). MS (ESI) m/z = 251,2 $[M+1]^+$.

4.
5. **C. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida y 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida.** mCPBA (4,3 g, 21 mmol) se añadió en porciones a una disolución de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (3,5 g, 14 mmol) en THF (40 ml) a 0°C. La reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol al 5 % en DCM) para proporcionar 3,1 g de la mezcla del título. MS (ESI) m/z = 267,2 $[M+1]^+$ /283,2 $[M+1]^+$.

6.
7. **D. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-5-carboxamida.** A una mezcla de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida, 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida (300 mg) e hidrocloreto de tetrahydro-2H-piran-4-amina (181,5 mg, 1,32 mmol) en NMP (10 ml) se añadió DIEA (426 mg, 3,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (221,3 mg, 0,73 mmol, rendimiento 67%) como un polvo amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 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 $[M+1]^+$.

8.

25 **Ejemplo 61: 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(((1R,3S)-3-hidrox ciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida**



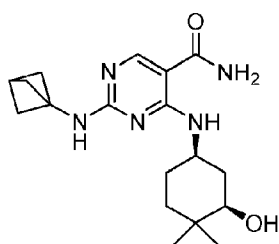
1. **A. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida y 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida.** Se añadió en porciones ácido 3-clorobenzoperoxoico (4,27 g, 21 mmol) a una disolución de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (3,50 mg, 14 mmol, síntesis descrita aquí) en THF (40 ml) a 0°C. La disolución resultante se mezcló a 0°C durante 1 h, y después se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol al 5 % en DCM) para proporcionar 310 mg de una mezcla de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida y 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-carboxamida como un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z = 267,2 $[M+1]^+$ /283,2 $[M+1]^+$.

2.

3. **B. 4-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(((1R,3S)-3-hidrox ciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida.** A una mezcla de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida y 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-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 añadió DIEA (426 mg, 3,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (230,2 mg, 0,73 mmol, rendimiento 66%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 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 $[M+1]^+$.

4.

50 **Ejemplo 62: 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida**



1. **A. N-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-bromo-4-(metiltio)pirimidin-2-amina.** A una disolución en agitación de 5-bromo-2-cloro-4-(metiltio)pirimidina (1,0 g, 4,18 mmol) en NMP (10,0 ml) se añadió hidrocloreuro de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (749 mg, 6,26 mmol, preparado según Org. Lett., 13(17): 4746-4748 (2011)) y DIEA (2,19 ml, 12,53 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h, y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó en 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de una disolución acuosa 1 M de hidrogenofosfato de sodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-bromo-4-(metiltio)pirimidin-2-amina (1250 mg, 4,37 mmol, rendimiento 105 %) como un sólido, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 286,0 [M+1]⁺ y 288,0 [M+H]⁺.

2.
3. **B. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metiltio)pirimidin-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'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno (196 mg, 0,349 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (200 mg, 0,218 mmol) y DMA (8,35 ml) se combinaron y se calentaron durante la noche a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con 125 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Las capas del filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 75 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con 2 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0% - 30% de acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (566 mg, 2,436 mmol, rendimiento 55,8 %) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,81 - 9,08 (m, 1 H), 8,31 - 8,57 (m, 1 H), 2,55 - 2,63 (m, 3 H), 2,11 (s, 7 H). MS (ESI) m/z 233,3 [M+1]⁺.

4.
5. **C. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución en agitación de 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (566 mg, 2,436 mmol) en DMSO (7 ml) se añadió disolución de hidróxido de sodio acuosa 6 M (2,030 ml, 12,18 mmol) y disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (1,381 ml, 12,18 mmol) a 0°C. Después, la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min, y después se vertió en agua con hielo (50 ml). Los sólidos que se formaron se agitaron en un baño de hielo durante 30 min, se filtraron, se lavaron con agua, y después se secaron en una estufa de vacío durante la noche a 45°C para proporcionar 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (410 mg, 1,638 mmol, rendimiento 67,2 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,41 (s, 1 H), 7,03 - 8,34 (m, 2 H), 2,43 - 2,48 (m, 1 H), 2,35 (s a., 3 H), 2,09 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 251,3 [M+1]⁺.

6.
7. **D. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida.** A una disolución en agitación de 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (410 mg, 1,638 mmol) en cloroformo (39,0 ml) se añadió en porciones 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina (514 mg, 1,965 mmol). La disolución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos noches en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un sólido blanco. A estos sólidos se añadió acetato de etilo (15 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró, se lavó con acetato de etilo, y se secó en una estufa de vacío durante unas pocas horas para proporcionar 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (397 mg, 1,491 mmol, rendimiento 91 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,67 - 9,14 (m, 2 H), 7,93 - 8,11 (m, 1 H), 7,41 - 7,54 (m, 1 H), 2,68 - 2,79 (m, 3 H), 2,43 - 2,48 (m, 1 H), 2,02 - 2,21 (m, 6 H). MS (ESI) m/z 267,0 [M+1]⁺.

8.
9. **E. 2-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida.** A una suspensión en agitación de 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida (397 mg, 1,491 mmol) y una mezcla de hidrocloreuro de (1R,5R)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol e hidrocloreuro de (1S,SS)-5-amino-2,2-dimetilciclohexanol (348 mg, 1,938 mmol, síntesis descrita aquí) en DMF (4,88 ml) se añadió DIEA (0,78 ml, 4,47 mmol), y la reacción se calentó hasta 90°C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se vertió en 60 ml de agua con hielo. Los sólidos resultantes se suspendieron durante ~ 1 h, se filtraron, se enjuagaron con agua, y se secaron durante unas pocas horas en una estufa de vacío a 45°C para proporcionar una mezcla de 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida y 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida (481 mg, 1,392 mmol, rendimiento 93 %). Este material se separó mediante SFC quiral preparativa usando una columna ChiralPak AD-H, 250 x 30 mm I.D., con un gradiente isocrático de etanol al 40 % + hidróxido de amonio al 0,1 % en CO₂ a un caudal de 120 ml/min y a 38°C. El isómero que eluye más rápido se denominó pico 1, y se obtuvieron 132 mg (0,382 mmol). El isómero que eluye más lento se denominó pico 2, y se obtuvieron 120 mg (0,349 mmol).

10.
Pico 1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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]⁺. Mediante comparación de la potencia de SAR con compuestos similares de estereoquímica absoluta conocida descritos aquí, el Pico 1 se asignó como **2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida**. El pico 2 se asignó como **2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida**.

ENSAYOS

ENSAYOS BIOQUÍMICOS

A. Ensayos de fluorescencia resuelta en el tiempo

Ensayo de JNK1. Se usó un ensayo de fluorescencia resuelta en el tiempo, de 384 pocillos, para monitorizar la actividad de JNK1. El ensayo de JNK1 se realizó en el siguiente amortiguador de ensayo: HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, y Tween 20 al 0,01 %. Para iniciar la reacción, 100 nM de péptido 4EBP1 marcado con ULight™ (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 pocillo. El ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 1 h, y se terminó usando una mezcla de EDTA 30 mM y Eu-anti-4EBP1 4 nM, añadiendo 20 μl de disolución de parada a cada pocillo. Las placas se leyeron en un lector Perkin-Elmer Envision.

Ensayo de JNK2. Se usó un ensayo de fluorescencia resuelta en el tiempo, de 384 pocillos, para monitorizar la actividad de JNK2. El ensayo de JNK2 se realizó en el siguiente amortiguador de ensayo: HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, y Tween 20 al 0,01%. Para iniciar la reacción, 100 nM de péptido 4EBP1 marcado con ULight™ (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 pocillo. El ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 1 h, y se terminó usando una mezcla de EDTA 30 mM y Eu-anti-4EBP1 4 nM, añadiendo 20 μl de disolución de parada a cada pocillo. Las placas se leyeron en un lector Perkin-Elmer Envision.

B. Ensayos en cascada Z'-LYTE®

Ensayo de JNK1. El ensayo de cinasa en cascada para JNK1 Z'-LYTE® se realizó en el siguiente amortiguador: HEPES 50 mM a pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, y DTT 1 mM. Se preparó una mezcla de reacción de cinasas de 10 μl que contenía 1,81 - 7,25 ng de JNK1, 25 ng de MAPKAPK2 inactiva, ATP 100 μM, y péptido Ser/Thr 04 2 μM. El ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, a la mezcla de reacción se añadieron 5 μl de una dilución 1:512 del reactivo de desarrollo A (Invitrogen, PV3295), y se incubaron a temperatura ambiente durante una hora adicional. Los datos se leyeron entonces en un lector de placas de fluorescencia, y se analizaron.

Ensayo de JNK2. El ensayo de cinasa en cascada para JNK2 Z'-LYTE® se realizó en el siguiente amortiguador: HEPES 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01%, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, y DTT 2 mM. Se preparó una mezcla de reacción de cinasas de 10 μl que contenía 0,38 - 1,5 ng de JNK2, 100 ng de MAPKAPK2 inactiva, ATP 100 μM, y péptido Ser/Thr 04 2 μM. El ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, a la mezcla de reacción se añadieron 5 μl de una dilución 1:512 del reactivo de desarrollo A (Invitrogen, PV3295), y se incubaron a temperatura ambiente durante una hora adicional. Los datos se leyeron entonces en un lector de placas de fluorescencia, y se analizaron.

C. Ensayos radiactivos

Ensayo de JNK1. El ensayo de cinasa JNK radiactiva se llevó a cabo en un formato de placa de 96 pocillos, con un volumen final de 100 μl. La concentración final del ensayo fue ATP 6,6 μM (3 veces Km de ATP), JNK1 2,64 a 5 μg/ml, y cJUN 100 μg/ml. JNK1 se diluyó en el siguiente amortiguador de dilución (HEPES 20 mM, pH 7,6, EDTA 0,1 mM, MgCl₂ 2,5 mM, Triton X100 al 0,004 % (p/v), leupeptina 2 μg/ml, fosfato de B-glicerol 20 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM ditiotretol), y después se premezcló con cJun diluida en el amortiguador de disolución de sustrato (HEPES 20 mM, pH 7,6, NaCl 50 mM, EDTA 0,1 mM, MgCl₂ 2,5 mM, Triton X100 al 0,05% (p/v)). La mezcla JNK1/cJun (85 pl) se añadió al inhibidor (5 μl) diluido en 100 % de DMSO para dar una concentración de ensayo de DMSO final de 5 % (v/v). Se dejó que la mezcla de enzimas, sustrato e inhibidor se equilibrara a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se inició mediante adición de 10 μl de ATP 10X en amortiguador de cinasa (MgCl₂ 130 mM, ditiotretol 6 mM, fosfato de paranitrofenilo 150 mM, γ-[³³P]-ATP 100 μCi/ml). Se dejó que las reacciones continuaran durante 60 minutos antes de la precipitación de la proteína mediante ácido tricloroacético (7,2% de TCA final). Después de una incubación de 30 minutos con TCA, los productos de la reacción se recogieron en placas de microfiltración de vidrio de 96 pocillos (Millipore MAHF CIH60), usando un Packard Filtermate. El precipitado se lavó con disolución salina amortiguada con fosfato, y la cantidad de fosfato incorporado en cJun se cuantificó mediante recuento por centelleo usando un Packard Topcount-NXT. Todos los ensayos se realizaron en condiciones en las que la incorporación de fosfato era lineal con respecto al tiempo y la concentración de enzima. Los valores de IC₅₀ se calcularon como la concentración del inhibidor a la que la fosforilación de c-Jun se redujo hasta el 50% del valor de control.

5 Ensayo de JNK2. El ensayo se llevó a cabo en un formato de placa de 96 pocillos con un volumen final de 100 µl. Las concentraciones finales del ensayo fueron ATP 6,6 µM (3 veces K_m de ATP), JNK2 0,2 a 0,53 µg/ml, y cJUN 100 µg/ml. JNK2 se diluyó en el siguiente amortiguador de dilución (HEPES 20 mM, pH 7,6, EDTA 0,1 mM, MgCl₂ 2,5 mM, Triton X100 al 0,004 % (p/v), leupeptina 2 µg/ml, fosfato de B-glicerol 20 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM ditioneitol), y después se premezcló con cJun diluida en el amortiguador de disolución de sustrato (HEPES 20 mM, pH 7,6, NaCl 50 mM, EDTA 0,1 mM, MgCl₂ 2,5 mM, Triton X100 al 0,05% (p/v)). La mezcla JNK2/cJun (85 µl) se añadió al inhibidor (5 µl) diluido en 100 % de DMSO para dar una concentración de ensayo de DMSO final de 5 % (v/v). Se dejó que la mezcla de enzimas, sustrato e inhibidor se equilibrara a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se inició mediante adición de 10 µl de ATP 10X en amortiguador de cinasa (MgCl₂ 130 mM, ditioneitol 6 mM, fosfato de paranitrofenilo 150 mM, γ-[³³P]-ATP 100 µCi/ml). Se dejó que las reacciones continuaran durante 60 minutos antes de la precipitación de la proteína mediante ácido tricloroacético (7,2% de TCA final). Después de una incubación de 30 minutos con TCA, los productos de la reacción se recogen en placas de microfiltración de vidrio de 96 pocillos (Millipore MAHF CIH60), usando un Packard Filtermate. El precipitado se lavó con disolución salina amortiguada con fosfato, y la cantidad de fosfato incorporado en cJun se cuantificó mediante recuento por centelleo usando un Packard Topcount-NXT. Todos los ensayos se realizaron en condiciones en las que la incorporación de fosfato era lineal con respecto al tiempo y la concentración de enzima. Los valores de IC₅₀ se calcularon como la concentración del inhibidor a la que la fosforilación de c-Jun se redujo hasta el 50% del valor de control.

20 ENSAYOS CELULARES

25 Ensayo de células completas RAW264.7 fosfo-cJun. Las células RAW264.7 se adquirieron de la American Tissue Culture Collection, y se mantuvieron en medio de crecimiento que consistía en un 90% de medio de Eagle modificado de Dulbecco rico en glucosa (Invitrogen), un 10% de suero fetal bovino (Hyclone), y L-glutamina 2 mM (Invitrogen). Todas las células se cultivaron a 37°C en 95% de aire y 5% de CO₂. Las células se sembraron a una densidad de $1,0 \times 10^5$ células por pocillo en una placa de 96 pocillos en 120 µl de medio de crecimiento. El lote de compuesto de diaminopirimidina (30 mM) se diluyó en serie en DMSO, se diluyó adicionalmente en medio de crecimiento, y se añadió a cada pocillo como una disolución concentrada 10x en un volumen de 15 µl, se mezcló, y se dejó incubar con las células. El vehículo del compuesto (DMSO) se mantuvo a una concentración final de 0,2% en todos los pocillos. Después de 30 minutos, las células se activaron con lipopolisacárido (ALEXIS Biochemicals) a una concentración final de 25 ng/ml. Se añadió lipopolisacárido como una disolución concentrada 10x en medio de crecimiento, y se añadió en un volumen de 15 µl por pocillo. Las placas celulares se cultivaron durante 1 h, después de lo cual se eliminó el medio celular. El nivel de proteína c-Jun que se fosforiló en la serina 63 se midió según las instrucciones del fabricante para el ensayo Whole Cell Lysate Kit-Phospho-c-Jun (Ser 63) (Meso Scale Discovery), con la excepción de que la concentración de NaCl en el amortiguador de lisis se aumentó hasta una concentración final de 350 mM. Los valores de IC₅₀ se calcularon como la concentración del compuesto de diaminopirimidina a la que el nivel de proteína c-Jun fosforilada se redujo hasta el 50 % de la ventana de señal. Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 tienen un valor de IC₅₀ que oscila de 0,01 - 30 µM en este ensayo.

40 Ensayo de producción de IL-2 de células T Jurkat. Las células T Jurkat (clon E6-1) se adquieren de la American Tissue Culture Collection, y se mantienen en medio de crecimiento que consiste en medio RPMI 1640 que contiene L-glutamina 2 mM (Mediatech), con suero fetal bovino al 10 % (Hyclone) y penicilina/estreptomicina. Todas las células se cultivan a 37°C en 95% de aire y 5% de CO₂. Las células se siembran en placas a una densidad de 1×10^5 células por pocillo en 120 µl de medio en una placa de 96 pocillos. El lote de compuesto de diaminopirimidina (20 mM) se diluye en medio de crecimiento, y se añade a cada pocillo como una disolución concentrada 10x en un volumen de 15 µE, se mezcla, y se deja preincubar con las células durante 30 min. El vehículo del compuesto (dimetilsulfóxido) se mantiene a una concentración final del 0,2% en todas las muestras. Después de 30 min, las células se activan con PMA (acetato-miristato de forbol; concentración final 50 ng/ml) y PHA (fitohemaglutinina; concentración final 1 µg/ml). PMA y PHA se añaden como una disolución concentrada 10x preparada en medio de crecimiento, y se añaden en un volumen de 15 µl por pocillo. Las placas celulares se cultivan durante 6 h. Las células se peletizan mediante centrifugación, y el medio se retira y se almacena a -20°C. Las alícuotas del medio se analizan según las instrucciones del fabricante para el kit de cultivo de tejidos de IL-2 humana (Meso Scale Discovery). Los valores de IC₅₀ se calculan como la concentración del compuesto de diaminopirimidina a la que la producción de IL-2 se redujo hasta el 50 % de la ventana de señal. Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 tienen un valor de IC₅₀ que oscila de 0,01 - 10 µM en este ensayo.

55 MODELOS ANIMALES

60 Producción de TNF-α inducida por LPS *in vivo* en rata o ratón y ensayo de pcJun. Se permitió que ratas CD macho o ratones C57B1/6 adquiridos en Charles River Laboratories, de 7 semanas de edad o 20 g de peso respectivamente, se aclimataran durante una semana antes de su uso. En la rata, la vena lateral de la cola se canuló percutáneamente con un catéter sobre aguja de calibre 22 bajo anestesia breve con isoflurano y 20 µg de LPS (E. coli 055:BS), y los catéteres se lavaron con 2,5 ml/kg de disolución salina inyectable normal. En el ratón, se administró por vía intraperitoneal 1 mg/kg de LPS (E. coli 055:BS) en disolución salina, en un volumen de 200 µl. A los animales se les administró el compuesto de diaminopirimidina mediante sonda oral, 15 a 180 minutos antes de la inyección de LPS. Se recogió sangre mediante punción cardíaca 90 minutos o 2 h después de la exposición a LPS para ratas y ratones respectivamente, y el hígado y la grasa del epidídimo se aisló para el análisis de pcJun usando Mesoscale Discovery Platform. El plasma se preparó usando tubos de separación de heparina de litio, y se congeló a -80°C hasta su análisis. Los niveles de TNF-α se determinaron usando un kit de ELISA de TNF-α específico para ratas o ratones (Mesoscale Discovery). El hígado y la grasa del

epidídimo se homogeneizaron y se sonicaron en amortiguador de lisis Mesoscale, se determinó el contenido de proteína (kit de determinación de proteína BCA), y se midieron los niveles de pcJun (Mesoscale Discovery). Los valores de ED₅₀ se calcularon como la dosis del compuesto de diaminopirimidina a la que los niveles de TNF-α o pcJun se redujeron hasta el 50 % del valor de control. Se demostró, o se demostrará, que ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 tienen un valor de ED₅₀ que oscila de 30 - 100 mg/kg en este ensayo.

Un suplemento de aminoácidos deficiente en colina indujo un modelo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en rata. Se permite que ratas Wistar macho, obtenidas de Charles River Laboratories a las 7 semanas de edad, se aclimaten durante una semana antes de su uso. Las ratas se alimentan con una dieta suplementada con L-aminoácidos deficientes en colina (CDAA) (Dyets Inc) durante hasta 12 semanas. A las ratas se les administra el compuesto de diaminopirimidina mediante sonda oral una o dos veces al día, comenzando en el momento de la introducción en la dieta durante entre 2 y 12 semanas. Al finalizar el estudio, se extrae sangre mediante punción cardíaca, y se aísla el hígado y la grasa del epidídimo. El tejido hepático se procesa para histología, y la cantidad de esteatosis o fibrosis se cuantifica después de la tinción con H&E (hematoxilina y eosina) o rojo picro Sirius. La función hepática se evalúa mediante análisis de enzimas hepáticas, por ejemplo ALT y AST en plasma o suero. Además, los niveles de fosfo-cJun en el hígado se cuantificaron mediante IHC, como se describe por Ma F. et. al. Lab Invest.; 89(4):470-84 (2009). Los valores de ED₅₀ se calculan como la dosis de compuesto de diaminopirimidina a la que los niveles de fibrosis, esteatosis, enzima hepática, y/o p-cJun se reducen hasta el 50 % del valor de control. Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 tienen, o se demostrará que tienen, un valor de ED₅₀ que oscila de 10 - 100 mg/kg en este ensayo.

Modelo de fibrosis por ligadura del conducto biliar. Se obtuvieron ratones BALB/c macho (22-24 g) de Charles River Laboratories, y se les permitió aclimatarse durante una semana antes de la cirugía. Se usó un anestésico de ketamina (80-100 mg/kg)/xilazina (8 mg/kg), administrado IP, para el procedimiento quirúrgico de ligadura del conducto biliar. Una incisión abdominal proporcionó acceso al conducto biliar, que se ligó con dos suturas de seda 6.0 colocadas frente a la conexión del conducto biliar con los intestinos. Se usó sutura de vicryl 3-0 para cerrar la pared abdominal y la piel. Después de la cirugía, a los ratones se les administró 1 ml de disolución de Ringer lactada por vía subcutánea diariamente, así como alimento húmedo durante todo el estudio. Los compuestos de ensayo se administraron mediante sonda oral, comenzando el día después de la cirugía. Los estudios finalizaron 14 días después de la ligadura de los conductos biliares. Se recogió sangre mediante punción cardíaca, y se aisló suero para el análisis químico clínico de la función hepática (ALT, AST, y bilirrubina). El tejido hepático se recogió y procesó histológicamente, se tiñó con H&E (hematoxilina y eosina) o rojo Picro Sirius, y se usó para evaluar la cantidad de inflamación, hiperplasia periportal, necrosis, y fibrosis inducida por el procedimiento quirúrgico de ligadura del conducto biliar. Además, los niveles de fosfo-cJun en el hígado se cuantificaron mediante IHC, como se describe por Ma F. et. al. Lab Invest.; 89(4):470-84 (2009). Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 muestran, o mostrarán, una inhibición estadísticamente significativa de la inflamación, hiperplasia periportal, necrosis, fibrosis y/o niveles de fosfo-cJun a niveles de dosis de 10-300 mg/kg una vez al día o dos veces al día.

Modelo de fibrosis por tetracloruro de carbono. A ratones macho C57Bl/6 obtenidos de Harlan, que pesaban entre 22 y 24 g a la llegada, se les permitió aclimatarse durante una semana antes de su uso. La fibrosis se estableció mediante inyección intraperitoneal de CCl₄ (0,75 ml/kg) en aceite mineral (15% v/v de CCl₄ en aceite mineral) 3 veces por semana. A los animales se les administró el compuesto de diaminopirimidina mediante sonda oral, 1 h antes de la inyección inicial de CCl₄, y después diariamente o dos veces al día hasta el final del estudio, 28 días después. Al finalizar el estudio, se recogió sangre mediante punción cardíaca, y se aisló el hígado. El tejido hepático se procesó para histología, y la cantidad de esteatosis o fibrosis se cuantificó después de la tinción con H&E (hematoxilina y eosina) o rojo picro Sirius. La función hepática se evaluó mediante análisis de enzimas hepáticas, por ejemplo ALT y AST en plasma o suero. Además, los niveles de fosfo-cJun en el hígado se cuantificaron mediante IHC, como se describe por Ma F. et. al. Lab Invest.; 89(4):470-84 (2009). Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 muestran, o mostrarán, una inhibición estadísticamente significativa de la inflamación, hiperplasia periportal, necrosis, fibrosis y/o niveles de fosfo-cJun a niveles de dosis de 10-300 mg/kg una vez al día o dos veces al día.

Modelo de bleomicina para la piel: Los ratones DBA/2 machos o hembras se obtienen de Harlan, que pesan 22-24 g a su llegada, y se les permite aclimatarse durante una semana antes de su uso. La fibrosis de la piel se induce mediante inyecciones intradérmicas de bleomicina (0,5 mg/ml en un volumen total de 100 µl) en días alternos durante 6 semanas en áreas definidas de la parte superior de la espalda. A los animales se les administra el compuesto de diaminopirimidina mediante sonda oral, 1 h antes de la inyección inicial de bleomicina, y después diariamente o dos veces al día hasta el final del estudio, 3 o 6 semanas más tarde. Al finalizar el estudio, se extrae sangre mediante punción cardíaca, y se aísla la piel. La piel se procesa para histología, y el grosor dérmico se cuantifica después de la tinción con H&E (hematoxilina y eosina). Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 mostrarán una inhibición estadísticamente significativa del grosor de la piel a niveles de dosis de 10-300 mg/kg una vez al día o dos veces al día.

Modelo de bleomicina pulmonar: Los ratones macho C57Bl/6 se obtienen de Charles River Laboratories, y se deja que los animales se aclimaten durante al menos 5 días. Los animales se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas, y tienen aproximadamente 8 semanas de edad al comienzo del estudio. Los ratones se anestesian ligeramente con isoflurano, y se exponen las tráqueas. El Día 0, se inyecta bleomicina (30 µl; 0,05 U) en la tráquea. Después de la inyección de bleomicina, la herida se cierra usando grapas para heridas, y se deja que el animal se recupere. Se administra prednisolona (control positivo, dosificado por vía intraperitoneal), vehículo (dosificado por vía oral), o compuesto de diaminopirimidina (dosificado por vía oral), 30 min a 2 horas antes de la administración de bleomicina (modelo profiláctico),

o 4 días después de la bleomicina (modelo terapéutico). La dosificación con vehículo o con compuesto de diaminopirimidina se realiza dos veces al día durante todos los estudios, la dosificación con prednisolona se realiza una vez al día. Los ratones se monitorizan diariamente para detectar efectos adversos derivados de la administración del artículo de ensayo, incluido el efecto sobre el peso corporal. Los ratones se sacrifican el día 13. El lavado broncoalveolar se realiza con 1 ml de disolución salina amortiguada con fosfato (PBS), y se evalúan los recuentos totales de leucocitos. Los resultados se expresan como células totales recuperadas. En muestras de BALF, se cuantifican macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, y linfocitos. Los lóbulos pulmonares se procesan para histología usando tinción de H&E (hematoxilina y eosina), tricrómica o TUNEL. Las secciones tricrómicas se puntúan según la gravedad de la fibrosis como se describió anteriormente (Ashcroft et al. J. Clin. Pathol. 41:467-470 (1988)). Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 mostrarán una inhibición estadísticamente significativa de la fibrosis pulmonar a niveles de dosis de 10-300 mg/kg una vez al día o dos veces al día.

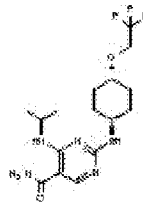
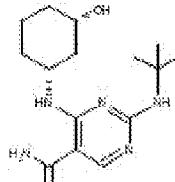
Moldeo de lupus: Los ratones hembra NZB/NZW F1 se obtienen de Jackson Laboratories, entre 4 y 12 semanas de edad al momento de su llegada, y se les permite aclimatarse durante una semana antes de su uso y de desarrollar una enfermedad espontánea similar a LES. A los animales se les administra el compuesto de diaminopirimidina mediante sonda oral al inicio del estudio, y después diariamente o dos veces al día hasta el final del estudio hasta 6 meses más tarde. Se extrae sangre durante todo el estudio, y el suero se aísla para medir la aparición de ADNbc mediante un método de ELISA estándar, y se mide la proteinurea en la orina. Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 mostrarán una inhibición estadísticamente significativa de proteinurea o ADNbc a niveles de dosis de 10-300 mg/kg una vez al día o dos veces al día.

Modelo UO de fibrosis renal: Las ratas CD-IGS macho se obtienen de Charles River Laboratories con un peso corporal de aproximadamente 150 - 160 g, y se les permite aclimatarse durante una semana antes del inicio del estudio. Se anestesian las ratas usando ketamina/xilazina, y el área quirúrgica se esteriliza con etanol al 70% y betadina. El uréter se expone después de realizar una incisión en la línea media, y se liga dos veces usando sutura de seda 5.0 colocada a 1 cm de distancia y cortada entre las ligaduras. La incisión se cierra con sutura de seda 3.0, y se deja que el animal se recupere. A los animales se les administra el compuesto de diaminopirimidina mediante sonda oral 1 h antes de la ligadura del uréter, y después diariamente o dos veces al día hasta el final del estudio 7 días más tarde. Al finalizar el estudio, se extrae sangre mediante punción cardíaca, y se aísla el riñón. El riñón se procesa para histología, y la morfología y la cantidad de fibrosis se cuantifican después de la tinción con H&E (hematoxilina y eosina), rojo picro sirio, o actina del músculo liso alfa. Ciertos compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 mostrarán una inhibición estadísticamente significativa de la fibrosis o de la tinción de actina del músculo liso alfa a niveles de dosis de 10-300 mg/kg una vez al día o dos veces al día.

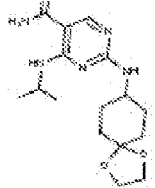
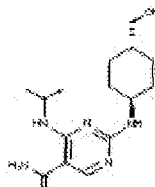
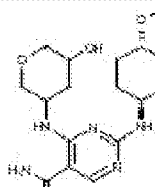
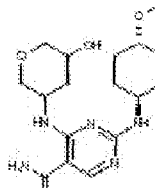
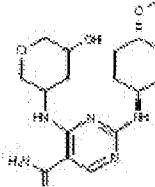
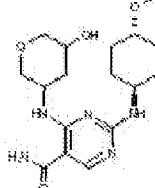
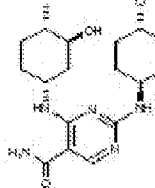
35 TABLAS DE ACTIVIDADES

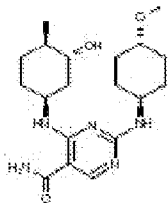
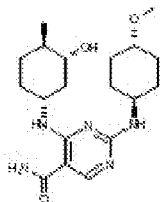
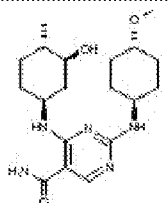
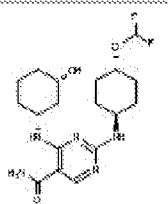
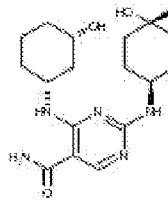
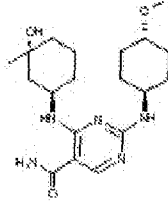
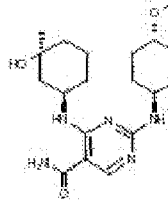
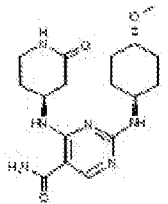
Cada uno de los compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 se probó en uno o más de los ensayos bioquímicos de JNK1, y se encontró que tenía actividad en ellos, teniendo todos los compuestos una IC₅₀ por debajo de 10 µM en el ensayo, teniendo algunos compuestos una IC₅₀ por debajo de 10 µM por debajo de 200 nM (nivel de actividad D), algunos una IC₅₀ entre 200 nM y 800 nM (nivel de actividad C), algunos una IC₅₀ entre 800 nM y 1 µM (nivel de actividad B), y teniendo otros una IC₅₀ entre 1 µM y 10 µM (nivel de actividad A).

Tabla 1.

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH*	Nivel de act.
1		4-(isopropilamino)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	376,3	D
2		2-(tert-butylamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	308,4	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
3		2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	314,2	D
4		2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	386,4	D
5		2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	356,3	D
6		2-((1r,4r)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
7		4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,1	D
8		2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	349,4	D
9		4-(isopropilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	308,3	D
10		2-((1r,4r)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	349,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
11		2-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	C
12		2-((1r,4r)-4-(hidroximetil)-ciclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-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-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida; hidroxitetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida; hidroxitetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida; hidroxitetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	4-(5- 4-(5- o 4-(5-	
				
				
17		4-((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	378	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
18		4-((1S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	378	C
19		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	378	D
20		4-((1S,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	378	D
21		2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	400,5	D
22		2-((1r,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,5	D
23		4-((1R,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	378,5	D
24		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	378,5	D
25		2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-4-((S)-2-oxopiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	363,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
26		2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-4-((R)-2-oxopiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	363,2	C
27		2-((1r,4R)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	405	D
28		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	432	D
29		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1s,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	432	D
30		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	378,3	D
31		4-((1R,3R)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	378,3	D
32		4-((1S,3R)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	378,3	D
33		4-((1S,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	378,3	D
34		4-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
35		4-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	352,2	D
36		4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,5	D
37		4-((1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,5	C
38		4-((1r,4r)-4-acetamidociclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	405,2	D
39		2-((1r,4R)-4-acetamidociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	391,2	D
40		4-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	363,9	D
41		4-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	363,9	D
42		4-(3-hidroxi-3-metilbutilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	352,4	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
43		4-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,2	D
44		4-((1R,3S)-3-metoxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	378,4	D
45		2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	370,2	D
46		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	350,1	D
47		2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-4-((R)-piperidin-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	349,2	D
48		2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-4-((S)-piperidin-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	349,4	B
49		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(metilamino)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	363,5	D
50		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
51		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	294,2	D
52		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
53		2-(ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
54		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	350,3	D
55		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,1	C
56		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(metilcarbamoil)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	391,2	D
57		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
58		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	377,9	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
59		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	377,9	D
60		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
61		4-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
62		2-((1s,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,3	B
63		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,3	C
64		2-((1S,3S)-3-etoxiciclopentilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	350,3	C
65		4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	350,3	D
66		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
67		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((R)-2-hidroxipropil-amino)pirimidin-5-carboxamida	338,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
68		4-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutilamino)-2-(1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	391,3	D
69		4-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	378,3	D
70		2-((1s,4R)-4-hidroxi-4-fenilciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil-amino)pirimidin-5-carboxamida	412,3	C
71		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-(2-hidroxietilamino)pirimidin-5-carboxamida	324,2	D
72		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
73		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-etoxiciclo-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida	392,4	D
74		2-((1r,3S)-3-etoxiciclobutilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,3	C
75		2-((1r,4 S)-4-(2-fluoroetoxi)ciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	382,3	D
76		2-((1R,3R)-3-etoxiciclopentilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclo-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,3	C
77		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclo-hexilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
78		4-(1-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
79		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,3	D
80		4-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,3	D
81		2-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentilamino)-4-((1s,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,3	D
82		4-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(metoximetil)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	405,3	C
83		2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-4-((1s,4s)-4-(metoximetil)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	405,4	C
84		2-((R)-1-acetilpirrolidin-3-ilamino)-4-((1s,4S)-4-(metoximetil)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	391,4	C
85		4-((S)-1-acetilpirrolidin-3-ilamino)-2-((1r,4S)-4-(metoximetil)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	391,3	C

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
86		2-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentilamino)-4-(1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	405,3	C
87		4-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentilamino)-2-(1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	405,3	D
88		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(isobutilamino)pirimidin-5-carboxamida	308,3	D
89		4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexilamino)-2-(1-propionilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	391,3	D
90		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(1-propionilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	391,3	D
91		4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,3	D
92		4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-((1r,4S)-4-(metoximetil)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,4	D
93		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
94		4-((1S,3R)-3-hidroxiciclopentilamino)-2-((1r,4S)-4-(metoximetil)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
95		4-((1s,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
96		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
97		2-((1R,3R)-3-(hidroximetil)ciclopentilamino)-4-((1s,4S)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
98		4-((1S,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
99		2-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentilamino)-4-((1s,4R)-4-(metoximetil)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
100		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-((1s,4s)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
101		4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
102		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((S)-2-hidroxi-2-propilamino)pirimidin-5-carboxamida	338,3	D
103		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-metoxiciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,3	D
104		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
105		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((S)-tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,3	D
106		4-((1s,4s)-4-etoxiciclohexilamino)-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	352,3	C
107		4-(ciclobutilamino)-2-(1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	375,2	D
108		4-((1s,4s)-4-(aminometil)ciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	349,3	D
109		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-((1s,4s)-4-(metoximetil)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,1	D
110		2-(1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-ilamino)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	405,2	C

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
111		4-((1s,4s)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,3	D
112		4-((1s,4s)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	417,3	B
113		4-((1s,4s)-4-etoxiciclohexilamino)-2-(1-propionilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	419,4	D
114		4-(ciclopentilamino)-2-(1-propionilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	361,2	D
115		4-((1s,4s)-4-etoxiciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
116		4-((1s,4s)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	391,3	C
117		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
118		4-((1s,4s)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	419,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
119		4-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,3	D
120		4-((1s,4s)-4-aminociclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	363,3	D
121		4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	406,3	D
122		2-((S)-1-ciclohexiletilamino)-4-((1s,4R)-4-(hidroximetil)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	376,3	D
123		4-(5-carbamoil-4-(ciclohexilamino)piperidin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de metilo	377,1	D
124		2-((S)-1-ciclohexiletilamino)-4-((1s,4R)-4-propionamidociclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	417,3	D
125		2-((S)-1-ciclohexiletilamino)-4-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	362,3	D
126		4-((1s,4R)-4-amino ciclohexilamino)-2-((S)-1-ciclohexiletilamino)-pirimidin-5-carboxamida	361,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
127		(S)-4-(1-acetilpiperidin-4-ilamino-ciclohexiletilamino)-pirimidin-5-carboxamida	389,3	D
128		2-(ciclopentilamino)-4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,1	D
129		2-(ciclopentilamino)-4-((1s,4s)-4-propionamidociclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	375,3	C
130		2-(ciclopentilamino)-4-((1s,4s)-4-(metilcarbamoil)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	361,3	A
131		4-((1s,4s)-4-(aminometil)-ciclohexilamino)-2-(ciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	333,3	D
132		2-(ciclobutilamino)-4-((1s,4s)-4-(ciclopropilcarbamoil)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	373,2	A
133		2-(ciclobutilamino)-4-((1s,4s)-4-(piperidin-1-carbonil)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	401,2	B
134		2-(ciclobutilamino)-4-((1s,4s)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	361,5	A

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
135		2-(ciclobutilamino)-4-((1s,4s)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,3	C
136		2-(ciclopropilamino)-4-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	306,1	C
137		2-(ciclopropilamino)-4-((1s,4s)-4-(etilcarbamoil)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	347,2	A
138		2-(ciclopropilamino)-4-((1s,4s)-4-(3-metilbutanamido)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	375,3	B
139		4-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil-amino)-2-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	308,3	C
140		4-((1s,4s)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,3	C
141		4-((1s,4s)-4-(etilcarbamoil)ciclohexilamino)-2-(isopropilamino)-pirimidin-5-carboxamida	349,3	A
142		4-((1s,4s)-4-isobutiramidociclohexil-amino)-2-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	363,3	C
143		2-(isopropilamino)-4-((1s,4s)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	375,1	B

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
144		4-(ciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
145		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	294,2	D
146		4-((1s,4s)-4-carbamoylciclohexilamino)-2-(ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	361,2	D
147		2-(ciclohexilamino)-4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
148		4-(ciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
149		2-(ciclohexilamino)-4-(ciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	304,3	D
150		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-((² H ₃)metiloxi)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	367,3	D
151		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,1	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
152		4-((R)-3,3-difluorociclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	384,2	D
153		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	403,3	D
154		4-((S)-3,3-difluorociclohexilamino)-2-((1R,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	384,2	D
155		4-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	364,2	D
156		4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	418,2	D
157		2-((1R,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	392,3	D
158		2-((1R,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-pirimidin-5-carboxamida	392,5	D
159		2-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	360,1	D
160		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	446,6	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
161		4-((1R,3S)-3-etil-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	392,6	D
162		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1S,4R)-4-metoxi-cicloheptilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,3	D
163		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4S)-4-metoxi-cicloheptilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,3	D
164		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	319,9	D
165		2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil-amino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-cicloheptilamino)pirimidin-5-carboxamida	414,2	D
166		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,3	D
167		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350	D
168		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	446,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
169		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	349,8	D
170		2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	413,7	D
171		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	364	D
172		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	391,8	D
173		2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metil-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	413,7	D
174		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	387,5	D
175		4-(ciclopropilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	292	D
176		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	306	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
177		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	364,5	D
178		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	445,9	D
179		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	364,7	D
180		4-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	432,5	D
181		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	364	D
182		2-(tert-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-pirimidin-5-carboxamida	322	D
183		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	392,2	D
184		4-((1S,3S)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	392,3	C

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
185		4-((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	392,3	D
186		4-((1R,3R)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	392,2	D
187		2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metil-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	384,6	D
188		4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	418,7	D
189		4-(sec-butilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	308,4	D
190		4-(ciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	333,8	D
191		2-((1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil-amino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	344,2	D
192		2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)pirimidin-5-carboxamida	384,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
193		2-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,5	D
194		2-((1R,4R)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilamino)-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	391,7	D
195		4-(sec-butilamino)-2-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	308,3	D
196		4-(tert-butilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	307,7	D
197		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	333,8	D
198		2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	384,5	D
199		4-(isopropilamino)-2-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	335,2	D
200		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1S,4S)-4-metoxiciclo-heptilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,5	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
201		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclo-heptilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,5	D
202		2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
203		2-((1r,4r)-4-acetamidociclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	335,2	D
204		2-(tert-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	321,7	D
205		2-((1r,4R)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	390,1	D
206		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-N-metilpirimidin-5-carboxamida	378,2	C
207		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(² H ₃)metiloxi)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	381,2	D
208		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
209		2-((1R,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,2	D
210		4-(tert-butilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,2	D
211		4-(tert-butilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	336,4	D
212		4-(tert-butilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	390,3	D
213		2-(tert-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	322,3	D
214		4-(isopropilamino)-2-((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	307,2	D
215		4-((1R,3S)-3-hidroxi-1-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,2	D
216		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxi-1-metil-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
217		4-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	342	D
218		4-(2-ciclopropiletilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,1	D
219		4-(2-ciclobutiletilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	334,1	D
220		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(isopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,5	D
221		4-(ciclobutilmetilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,1	D
222		4-(isopropilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	280	C
223		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	318,6	D
224		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	322	D

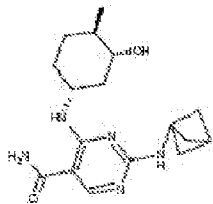
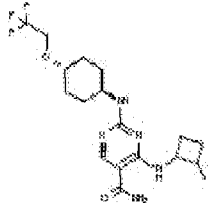
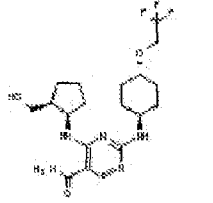
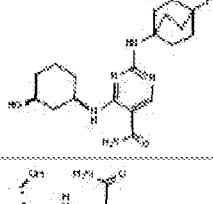
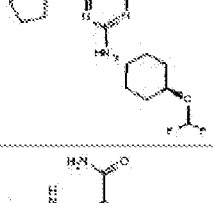
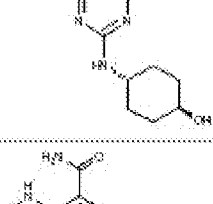
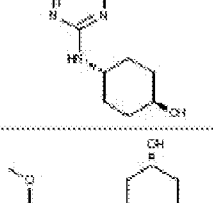
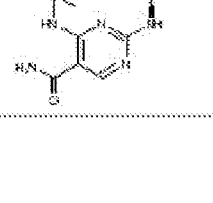
Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
225		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida	322	D
226		4-(ciclopropilmetilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	306	D
227		2-(tert-butilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	252,4	C
228		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(neopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,7	D
229		2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	376,2	D
230		2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	294,1	C
230		2-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclopropilamino)-pirimidin-5-carboxamida	306,4	D
231		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	390,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
232		4-(ciclobutilamino)-2-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	332,2	D
233		2-((1S,4R)-4-hidroxicicloheptilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	308	D
234		2-((1R,4S)-4-hidroxicicloheptilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	308	D
235		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	308,5	D
236		(R)-2-(tert-butilamino)-4-(tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	294	C
237		4-(tert-butilamino)-2-(4-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
238		2,4-bis(tert-butilamino)pirimidin-5-carboxamida	266,4	C
239		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
240		4-((1,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	308	D
241		2-(4,4-difluorociclohexil-amino)-4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclopentil-amino)-pirimidin-5-carboxamida	370,6	D
242		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(2-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
243		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(2-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
244		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(2-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
245		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(2-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
246		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(2-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
247		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(2-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
248		4-(ciclobutilamino)-2-(4-hidroxicicloheptilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320	D
249		4-(ciclobutilamino)-2-(4-hidroxicicloheptilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320	D
250		4-(tert-butilamino)-2-(4-hidroxicicloheptilamino)-pirimidin-5-carboxamida	322	D
251		4-(tert-butilamino)-2-(4-hidroxicicloheptilamino)-pirimidin-5-carboxamida	322,5	D
252		4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclopentil-amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336	D
253		2-(4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-4-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,1	D
254		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(2-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
255		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(2-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
256		4-(2-metilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	402,2	D
257		4-(2-metilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	402,2	D
258		4-(2-metilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	402,2	D
259		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopentil-amino)pirimidin-5-carboxamida	378,2	D
260		4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopentil-amino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,2	D
261		4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
262		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-metilpentan-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
263		4-((S)-1-ciclopropiletil-amino)-2-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
264		2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	332,2	D
265		4-(2-metilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	402,2	D
266		4-((1R,2S)-2-(hidroxil-metil)ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	432,2	D
267		2-(4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-4-(1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,2	D
268		2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	400,2	D
269		4-(etilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	280,1	D
270		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carboxamida	266,1	C
271		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	338,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
272		2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	306,3	D
273		4-(2,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,2	D
274		4-(2,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	350,2	D
275		4-(2,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	336,3	D
276		4-((S)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,2	D
277		4-((R)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	364,2	D
278		4-((S)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	350,2	D
279		4-((R)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	350,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
280		4-((S)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
281		4-((R)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
282		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((S)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,2	D
283		2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-4-((S)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
284		2-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-((S)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,2	D
285		2-(ciclobutilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
286		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
287		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,1	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
288		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
289		4-(tert-butilamino)-2-(4-fluorobiciclo [2 2.2]octan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
290		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((R)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,2	D
291		2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-4-((R)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
292		2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-((R)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,2	D
293		4-((S)-1-ciclobutiletilamino)-2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	362,2	D
294		4-((R)-1-ciclobutiletilamino)-2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	362,2	A
295		4-((S)-1-ciclobutiletilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	348,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
296		4-((R)-1-ciclobutiletilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	348,2	A
297		4-((S)-1-ciclobutiletilamino)-2-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
298		4-((R)-1-ciclobutiletilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
299		4-(tert-butilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	308,2	D
300		(S)-4-(tert-butilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	294,1	D
301		(R)-4-(tert-butilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	294,1	D
302		4-(tert-butilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	322,2	D
303		4-(tert-butilamino)-2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	266,1	C

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
304		4-(tert-butilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	348,3	D
305		4-(tert-butilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	308,1	D
306		4-(tert-butilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	308,2	D
307		4-(tert-butilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	308,2	D
308		4-(tert-butilamino)-2-((1r,4r)-4-(dimetilcarbamoil)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	363,2	D
309		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	353,2	D
310		4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	338,2	D
311		4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	324,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
312		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,3	D
313		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1r,3r)-3-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	348,3	D
314		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	362,2	D
315		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	348,2	D
316		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
317		4-(tert-butilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	294,1	D
318		4-(tert-butilamino)-2-(4,4-difluorociclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	328,1	D
319		4-(tert-butilamino)-2-((1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	358,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
320		4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	332,1	D
321		2-(4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-4-((3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	392,4	D
322		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
323		2-(tert-butilamino)-4-((1S,3S)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	C
324		2-(tert-butilamino)-4-((1R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
325		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-((1r,3r)-3-metilciclobutilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
326		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1s,3s)-3-metilciclobutilamino)pirimidin-5-carboxamida	348,2	D
327		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-((1s,3s)-3-metilciclobutilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
328		4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,1	D
329		2-((1r,4R)-4-(difluoro-metoxi)ciclohexilaminoR,2R)-2-(hidroximetil)ciclopentil-amino)pirimidin-5-carboxamida	400,2	D
330		2-(tert-butilamino)-4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	308,2	D
331		4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	432,2	D
332		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-(2,3,3-trimetilbutan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	378,2	D
333		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(2,3,3-trimetilbutan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,2	D
334		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(2,3,3-trimetilbutan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,2	D
335		2-(4-fluorobiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-pirimidin-5-carboxamida	392,4	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
336		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-((1r,3r)-3-metilciclobutil-amino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
337		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-((1s,3s)-3-metilciclobutil-amino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
338		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-(isopropilamino)pirimidin-5-carboxamida	308,2	D
339		2-(ciclobutilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclo-heptilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
340		2-(ciclobutilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
341		2-(ciclobutilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	306,2	D
342		2-(tert-butilamino)-4-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	C
343		2-(tert-butilamino)-4-(2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
344		4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1R,4R)-4-etoxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	346,4	D
345		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(3-metilpentan-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,5	D
346		2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-pirimidin-5-carboxamida	332,2	D
347		2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metil-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	332,2	D
348		2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	318,1	D
349		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
350		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
351		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida	332,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
352		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-(1-metilciclobutilamino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
353		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
354		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(1-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
355		4-(bi(cicloprop)ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	332,4	D
356		4-(1-etilciclopropilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,3	D
357		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	348,2	D
358		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	362,2	D
359		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	376,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
360		2-((1r,4r)-4-etoiciclohexilamino)-4-(1-etilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	362,2	D
361		4-(1-etilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	348,2	D
362		4-(1-etilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
363		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(pentan-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,4	D
364		2-(ciclopentilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
365		2-(tert-butilamino)-4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclopentil-amino)pirimidin-5-carboxamida	308,3	D
366		2-(2,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	350,4	D
367		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(neopentilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
368		4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	358,3	D
369		4-(2,4-dimetilpentan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,3	D
370		4-((3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	404,4	D
371		4-(tert-butilamino)-2-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,2	D
372		4-((S)-1-ciclopropilpropilamino)-2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	348,2	D
373		4-((S)-1-ciclopropilpropilamino)-2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	362,2	D
374		4-((R)-1-ciclopropilpropilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	348,2	D
375		4-((R)-1-ciclopropilpropilamino)-2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	362,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
376		4-(tert-butilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-pirimidin-5-carboxamida	322,2	D
377		2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)pirimidin-5-carboxamida	306,2	D
378		2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	306,2	D
379		2-(ciclopropilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	292,1	D
380		4-(tert-butilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,2	D
381		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
382		2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexilamino)-4-(tert-pentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	362,3	D
383		2-(sec-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	322,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
384		4-((S)-1-ciclopropilpropilamino)-2-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
385		4-((R)-1-ciclopropilpropilamino)-2-((1r,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
386		4-(tert-butilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroxicicloheptilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,2	D
387		4-(tert-butilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,2	D
388		4-(tert-butilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroxicicloheptilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,2	D
389		4-(tert-butilamino)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	308,2	D
390		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(2-metilpentan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
391		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-(2-metilpentan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	364,3	D
392		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(2-metilpentan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
393		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-metilbicio[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	332,3	D
394		2-((R)-1-ciclopropiletilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,4	D
395		2-((S)-1-ciclopropiletilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
396		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(3-metilbicio [1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	346,3	D
397		2-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	348,3	D
398		2-(sec-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	322,3	D
399		4-(tert-butilamino)-2-(4-hidroxi-bicio[2.2.1]heptan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
400		2-((1r,4r)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	360,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
401		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	348,2	D
402		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
403		(S)-4-(1-metilciclobutilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	306,2	D
404		2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutilamino)-pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
405		(S)-4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	304,2	D
406		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	318,2	D
407		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	304,2	D
408		(R)-4-(1-ciclopropiletilamino)-2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	346,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
409		4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	402,2	D
410		2-((1r,4R)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)-4-((R)-1-ciclopropiletil-amino)pirimidin-5-carboxamida	360,2	D
411		4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	348,2	D
412		2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)-2-((1-metilciclobutilamino)pirimidin-5-carboxamida	346,2	D
413		4-(1-metilciclobutilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	306,2	D
414		2-((1r,4r)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilamino-metilciclobutil-amino)pirimidin-5-carboxamida	375,2	D
415		4-(1-metilciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	402,2	D
416		2-((1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-(1-metilciclobutil-amino)pirimidin-5-carboxamida	370,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
417		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	344,2	D
418		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	373,3	D
419		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	400,2	D
420		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	368,2	D
421		4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
422		4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-2-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	306,2	D
423		4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
424		(R)-4-(1-ciclopropiletilamino)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	306,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
425		4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-2-((1r,4R)-4-(dimetilcarbamoil)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	375,2	D
426		4-((R)-1-ciclopropiletilamino)-2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	370,2	D
427		2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	346,3	C
428		2-(ciclobutilamino)-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
429		2-(ciclobutilamino)-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
430		4-(3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
431		4-(3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
432		2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	346,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
433		4-(ciclobutilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	306,2	D
434		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	346,2	D
435		4-(ciclobutilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	292,2	D
436		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(difluorometoxi)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	356,2	D
437		4-(ciclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-(dimetilcarbamoil)-ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	361,2	D
438		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(1-metilciclopropilamino)-pirimidin-5-carboxamida	306,2	D
439		2-(ciclopentilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
440		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	386	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
441		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(3-(trifluorometil)biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	400	D
442		2-((1r,4r)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)-4-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	372,3	D
443		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	360,3	D
444		2-(3,3-difluorociclobutilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	356,1	D
445		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-(4-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	346,3	D
446		2-(4-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)-2-((1-metilciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	346,3	D
447		4-(ciclobutilamino)-2-(4-hidroxiciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	318,2	D
448		(S)-4-(ciclobutilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	292,1	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
449		4-(ciclobutilamino)-2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	306,2	D
450		(R)-4-(1-ciclopropiletilamino)-2-(4-hidroxibiciclo [2.2.1]heptan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	332,2	D
451		2-(4-hidroxibiciclo [2.2.1]heptan-1-ilamino)-2-((1-metilciclobutilamino)pirimidin-5-carboxamida	332,2	D
452		2-(4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
453		4-(biciclo[1.1.1]pentan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	318,1	D
454		4-(1-etilciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	362,2	D
455		4-(1-etilciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	348,2	D
456		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D

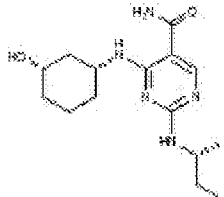
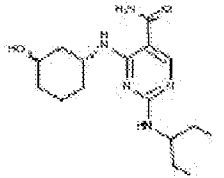
Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
457		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
458		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	330	D
459		2-((R)-1-ciclobutiletilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	348,3	D
460		2-((S)-1-ciclobutiletilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	348,3	D
461		2-((R)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,2	D
462		4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	360,2	D
463		2-((1r,4r)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)-4-(1-etilciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	388,2	D
464		2-((1r,4r)-4-etoxi-ciclohexilamino)-4-(1-etilciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	376,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
465		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
466		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	334,2	D
467		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
468		(S)-4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,2	D
469		2-((S)-3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,3	D
470		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((R)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,2	D
471		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((S)-3-metilbutan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,3	D
472		2-(ciclopropilmetilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,1	D

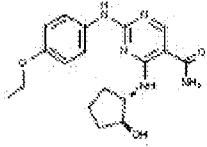
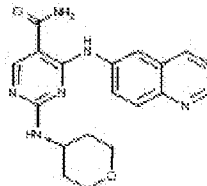
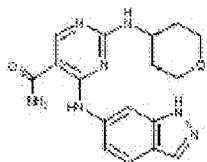
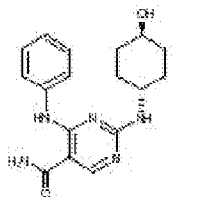
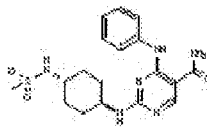
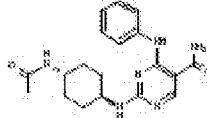
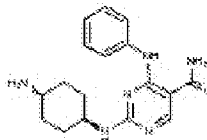
Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
473		2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	348,3	D
474		2-(bi(cicloprop)ilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	346,2	D
475		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(1-metilciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	348,2	D
476		4-(biciclo[1.1.1]pentan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	346,2	D
477		4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	332,2	D
478		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-(1-etilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	390,2	D
479		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	360,2	D
480		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(dimetilcarbamoi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	389,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
481		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	384,2	D
482		4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	416,2	D
483		2-((1r,4r)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)-4-(2-ciclopropilpropan-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	374,2	D
484		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1S,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	318,1	D
485		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1R,3R)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	318,2	D
486		4-(biciclo[1.1.1]pentan-2-ilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	358,2	D
487		4-(biciclo[2.1.1]hexan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-ciclopropoxyciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	372,2	D
488		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-(1-metilciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	362,3	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
489		2-(3-tert-butilbicio[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)pirimidin-5-carboxamida	388,4	D
490		2-(4-hidroxi-bicio[2.2.1]heptan-1-ilamino)-4-(3-metilbicio[1.1.1]pentan-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	344	D
491		2-(tert-butilamino)-4-((1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)-pirimidin-5-carboxamida	322,3	D
492		2-((1r,4R)-4-ciclopropoxi-ciclohexil-amino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)-pirimidin-5-carboxamida	404,2	D
493		4-(3-tert-butilbicio[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexil-amino)-pirimidin-5-carboxamida	374,4	D
494		2-(etilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexil-amino)-pirimidin-5-carboxamida	294	D
495		4-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexil-amino)-2-(isobutilamino)pirimidin-5-carboxamida	308,2	D
496		2-(sec-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-ciclohexil-amino)-pirimidin-5-carboxamida	308,2	D

Comp. A-	Estructura	NOMBRE	MH ⁺	Nivel de act.
497		2-(sec-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida	308,2	D
498		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(pentan-3-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	322,2	D

Referencia **Tabla 2**

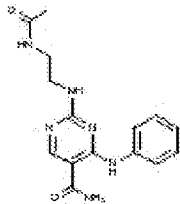
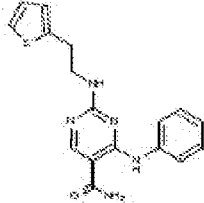
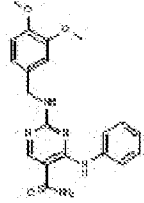
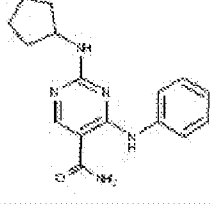
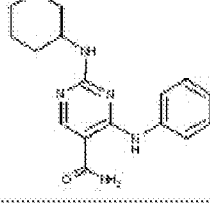
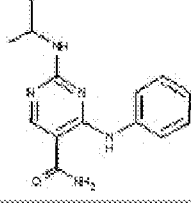
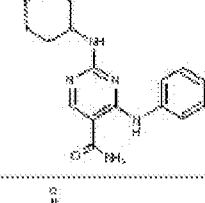
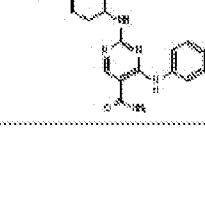
Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
1		2-(4-etoxifenilamino)-4-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentilamino)-pirimidin-5-carboxamida	376,2	D
2		4-(quinolin-6-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-píran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	365,2	D
3		4-(1H-indazol-6-ilamino)-2-(tetrahidro-2H-píran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	354,2	D
4		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	328	D
5		2-((1r,4r)-4-(metilsulfonamido)ciclohexilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	405	D
6		2-((1r,4r)-4-acetamidociclohexilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	369	D
7		2-((1r,4r)-4-aminociclohexilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	327,2	D

Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
8		2-((1r,4r)-4-(metilcarbamoil)ciclohexilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	369,3	D
9		4-(fenilamino)-2-(piperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	313	A
10		2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	355	A
11		4-(fenilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	314,3	D
12		2-(tert-butilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	286,2	D
13		2-(4-(dietilamino)fenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	377,5	D
14		4-(fenilamino)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	360,4	C
15		2-(2-metoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,4	D

Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
16		2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	337,4	D
17		2-(3,4-dimetoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	366,4	D
18		2-(4-metoxi-2-metilfenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	350,4	D
19		4-(fenilamino)-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-5-carboxamida	395,9	D
20		2-(2,4-dimetoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	365,9	D
21		2-(4-metilpirimidin-2-ilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	321,9	A
22		2-(2-fenoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	397,9	C
23		2-(3,5-dimetoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	365,9	D
24		2-(3-fluorofenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	324,4	D

Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
25		2-(3-metoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	336,4	D
26		2-(3-etoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	349,9	D
27		2-(3-fluoro-4-metoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	353,9	D
28		4-(fenilamino)-2-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxamida	320	D
29		2-(4-metoxibifenil-3-ilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	412,4	A
30		4-(fenilamino)-2-(o-tolilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,4	D
31		2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	345,9	C
32		2-(5-acetamido-2-metoxifenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	393,4	C

Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
33		2-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	310,4	C
34		2-(5-metoxi-2-metilfenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	349,9	D
35		2-(ciclopropilmetilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	283,9	C
36		2-(ciclopropilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	270	D
37		2-(4-carbamoilpiperidin-1-il)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	340,9	A
38		2-(4-metoxifenetilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	363,9	C
39		2-(3-fluorobencilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	337,9	C
40		2-(4-morfolinofenilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	391,4	D

Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
41		2-(2-acetamidoetilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	315,4	A
42		4-(fenilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)etilamino)pirimidin-5-carboxamida	340,4	C
43		2-(3,4-dimetoxibencilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	380,5	C
44		2-(ciclopentilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	298	D
45		2-(ciclohexilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	312	D
46		2-(sec-butilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	286	D
47		2-(4-metilciclohexilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	326	D
48		4-(5-carbamoyl-4-(fenilamino)pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de etilo	384,9	D

Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
49		2-(ciclohexilmetilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	326	C
50		2-(1-bencilpiperidin-4-ilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	402,9	C
51		4-(fenilamino)-2-(piridin-3-ilmetilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,9	C
52		2-(3,5-difluorobencilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	355,9	B
53		4-(fenilamino)-2-(1-feniletilamino)pirimidin-5-carboxamida	333,9	C
54		2-(2-etoxibencilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	363,9	B
55		2-(2,3-dimetoxibencilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	379,9	C
56		4-(fenilamino)-2-(1-fenilpropilamino)pirimidin-5-carboxamida	347,9	C

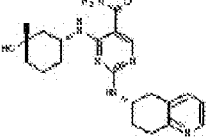
Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
57		2-(2,4-difluorobencilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	355,9	C
58		2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	343,9	C
59		2-(2-metilbutilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	300	D
60		2-(2-metoxibencilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	349,9	C
61		2-(2-(dimetilamino)etilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	301,4	A
62		2-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	341,5	A
63		4-(fenilamino)-2-(2-(piridin-2-il)etilamino)pirimidin-5-carboxamida	335,5	C

Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
64		4-(fenilamino)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)pirimidin-5-carboxamida	314,5	C
65		2-(furan-2-ilmetilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	310,4	A
66		2-(3,4-dimetoxifenetilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	394,4	C
67		2-(4-fluorobencilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	338,3	C
68		4-(fenilamino)-2-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida	272,4	C
69		2-(2-metoxietilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	288,4	B
70		2-(3,4-difluorobencilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	356,3	C
71		2-(fenetilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	334,9	C

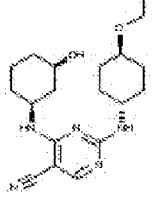
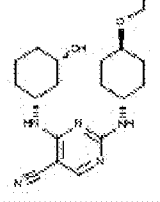
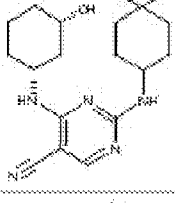
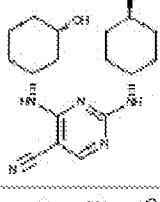
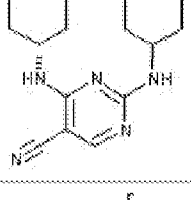
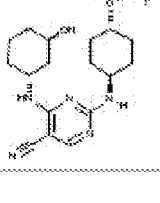
Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
72		4-(fenilamino)-2-(2-fenilpropilamino)pirimidin-5-carboxamida	348,9	C
73		2-(bencilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida	320,3	B
74		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	382,2	D
75		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	382,2	D
76		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	383,2	D
77		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	383,2	D
78		2-((S)-croman-4-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	384,4	B
79		2-((R)-croman-4-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	383,7	D
80		(S)-4-(isopropilamino)-2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	327,1	D

Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
81		(R)-4-(isopropilamino)-2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	327,1	C
82		(S)-4-(isopropilamino)-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	326,1	C
83		(R)-4-(isopropilamino)-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	326,1	D
84		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	382,0	D
85		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	382,0	B
86		2-(ciclohexilamino)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	294,1	A
87		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-7-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	383,2	D
88		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-7-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	383,2	D
89		2-((R)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	374,2	D
90		2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	374,1	A
91		(S)-4-(isopropilamino)-2-(5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	327,1	C

Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
92		(R)-4-(isopropilamino)-2-(5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	327,1	D
93		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	397,2	D
94		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	397,2	D
95		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	383,2	D
96		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	383,2	D
97		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	397,2	D
98		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	397,2	D
99		2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	410,2	C
100		2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-5-carboxamida	410,2	D
101		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((R)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	397,2	D

Comp B-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
102		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilamino)pirimidin-5-carboxamida	397,2	D

Referencia **Tabla 3.**

Comp. C-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
1		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1S,3R)-3-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	359,8	C
2		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	360,3	D
3		2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	352,3	C
4		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	346,2	D
5		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	318,2	C
6		2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil-amino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	382,3	D

Comp. C-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
7		2-(tert-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	290,1	C
8		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	332,1	D
9		(1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetil-ciclohexanocarboxamida	387,1	D
10		2-(ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	316,1	D
11		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(metilamino)ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	345,2	D
12		4-((1S,4s)-4-hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	346,2	C
13		N-((1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)acetamida	373,3	D
14		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	414,2	D

Comp. C-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
15		4-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	346,2	B
16		4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	346,1	D
17		4-(isopropilamino)-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	290,1	B
18		4-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	332,2	D
19		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	360,2	D
20		4-(ciclohexilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	344,2	C
21		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	346,2	A
22		2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	360,1	C
23		4-(ciclopentilamino)-2-((1r,4r)-4-etoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	330,1	C

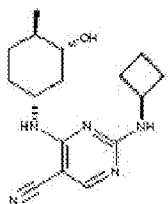
Comp. C-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
24		2-((1R,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	346,1	A
25		2-((1R,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	360,1	B
26		2-((1R,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	346,1	C
27		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	360,5	D
28		2-((1R,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	374,3	D
29		2-((1R,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	374,2	D
30		4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	428,3	D
31		4-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	346,2	C
32		2-((1R,4R)-4-(difluorometoxi)-ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	396,1	D

Comp. C-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
33		4-((1R,3S)-3-etil-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	374,2	D
34		2-(4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)-N,N,2-trimetilpropanamida	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)-pirimidin-5-carbonitrilo	346,3	D
37		2-((1r,4S)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((S)-tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	332,9	C
38		2-(tert-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	304,5	D
39		2-((1r,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	331,9	A
40		4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	428,6	D

Comp. C-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
41		2-((1R,4R)-4-etoxiciclohexilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	373,8	D
42		4-((1R,3R)-3-hidroxi-cicloheptilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	360,3	D
43		(1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil-amino)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexano-carboxamida	401,5	D
44		2-((1R,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	395,7	D
45		(1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3S)-3-hidroxicicloheptilamino)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetil-ciclohexanocarboxamida	401	D
46		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	359,9	D
47		(1R,4r)-4-(5-ciano-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetil-ciclohexanocarboxamida	400,8	D
48		4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	346,7	D

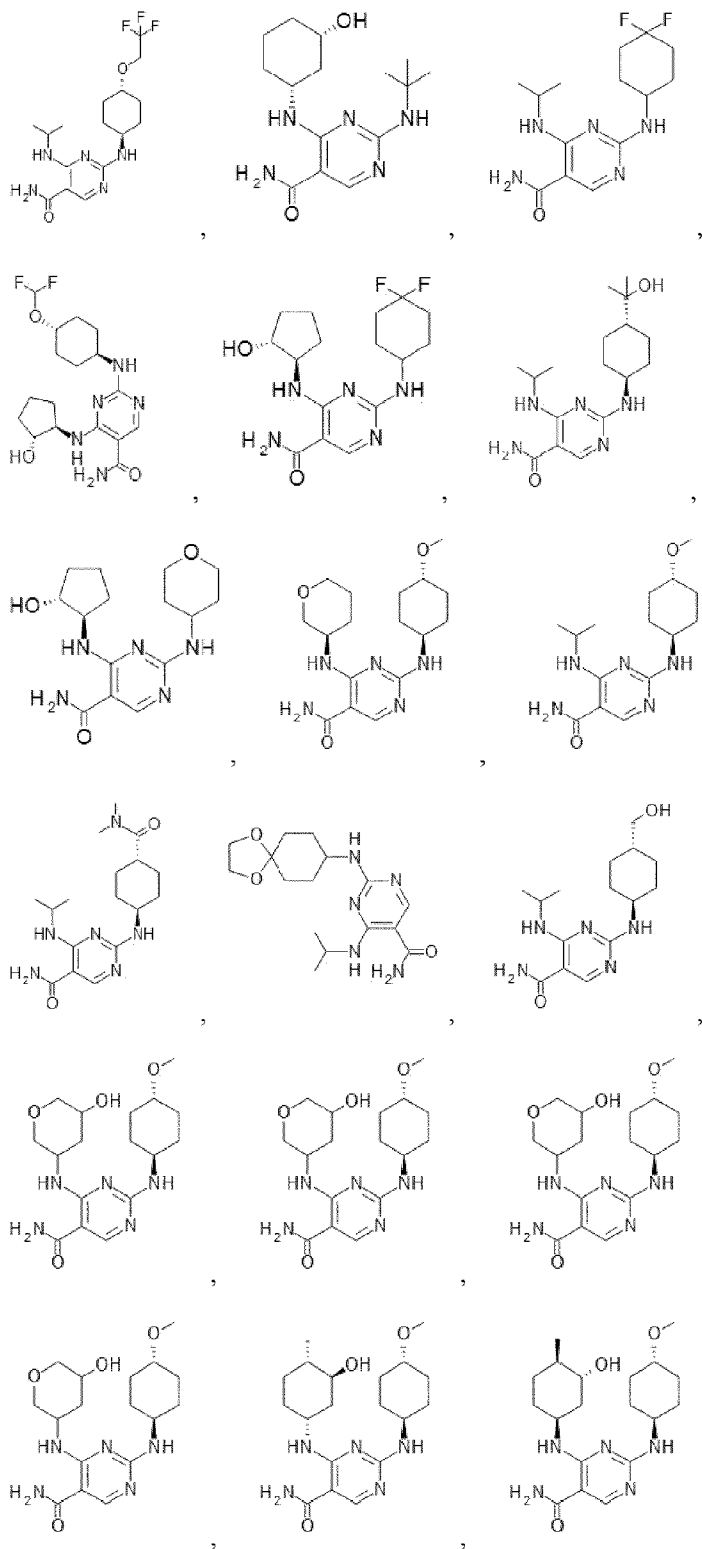
Comp. C-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
49		4-(((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-(((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)ciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	427,9	D
50		4-(((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-(((1r,4R)-4-metoxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	374	C
51		4-(((1S,3S)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-(((1r,4S)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	374	A
52		4-(((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-(((1r,4S)-4-metoxiciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	374	D
53		4-(((1R,3R)-3-hidroxi-3-metilcicloheptilamino)-2-(((1r,4R)-4-metoxiciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	374	D
54		(1R,4r)-4-(5-ciano-4-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetilciclohexano-carboxamida	373,7	C
55		2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(isobutilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	290,5	A
56		4-(((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexilamino)-2-(((1r,4R)-4-((² H ₃)metiloxi)ciclohexil-amino)pirimidin-5-carbonitrilo	362,8	D

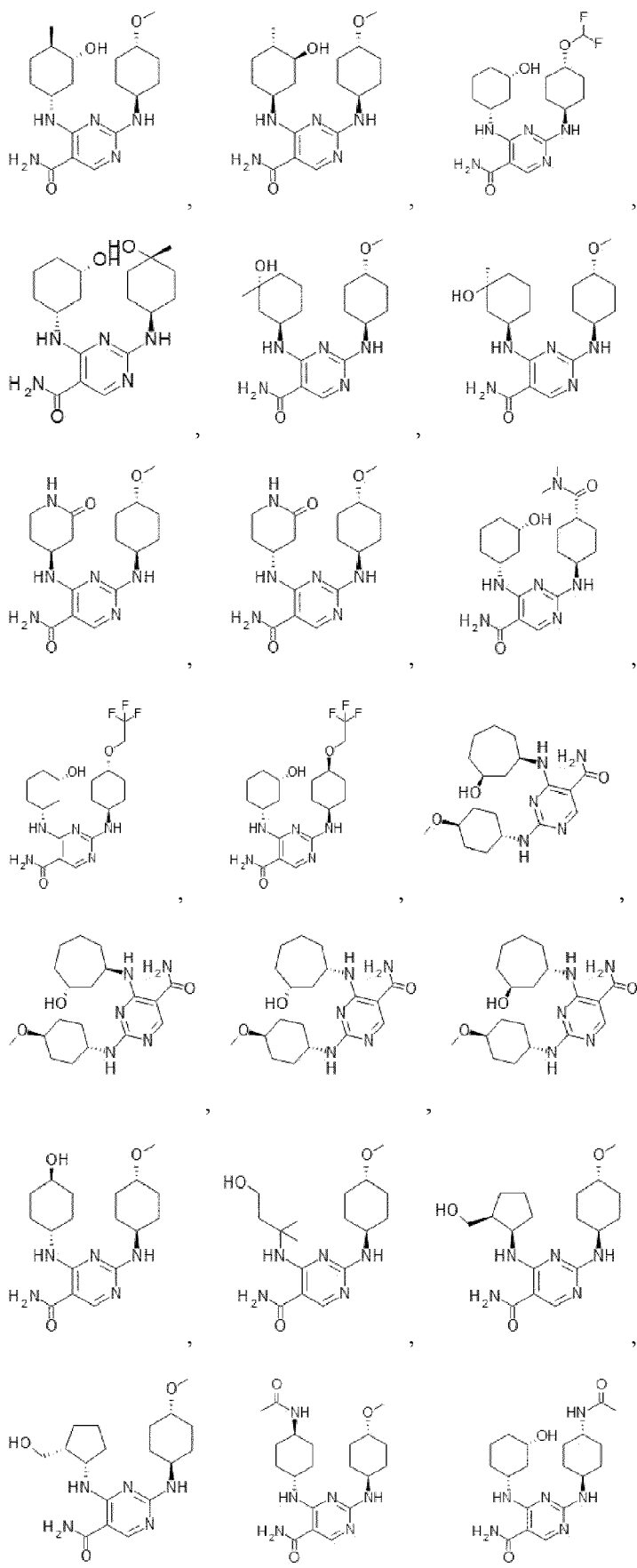
Comp. C-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
57		4-((1R,3S)-3-hidroxiciclohexilamino)-2-((1r,4R)-4-metoxi-1-metil-ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	360,2	C
58		4-(3,3-difluorociclobutilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxi-ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	324,5	A
59		2-(tert-butilamino)-4-((1R,3S)-3-hidroxi-3-metil-ciclohexilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	304,3	C
60		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(isopentilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	304,7	A
61		4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	300,6	C
62		2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(tert-pentilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	304,1	D
63		2,4-bis(tert-butilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	248,5	C
64		2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-((1R,2S)-2-(hidroximetil)-ciclopentilamino)pirimidin-5-carbonitrilo	352,6	C

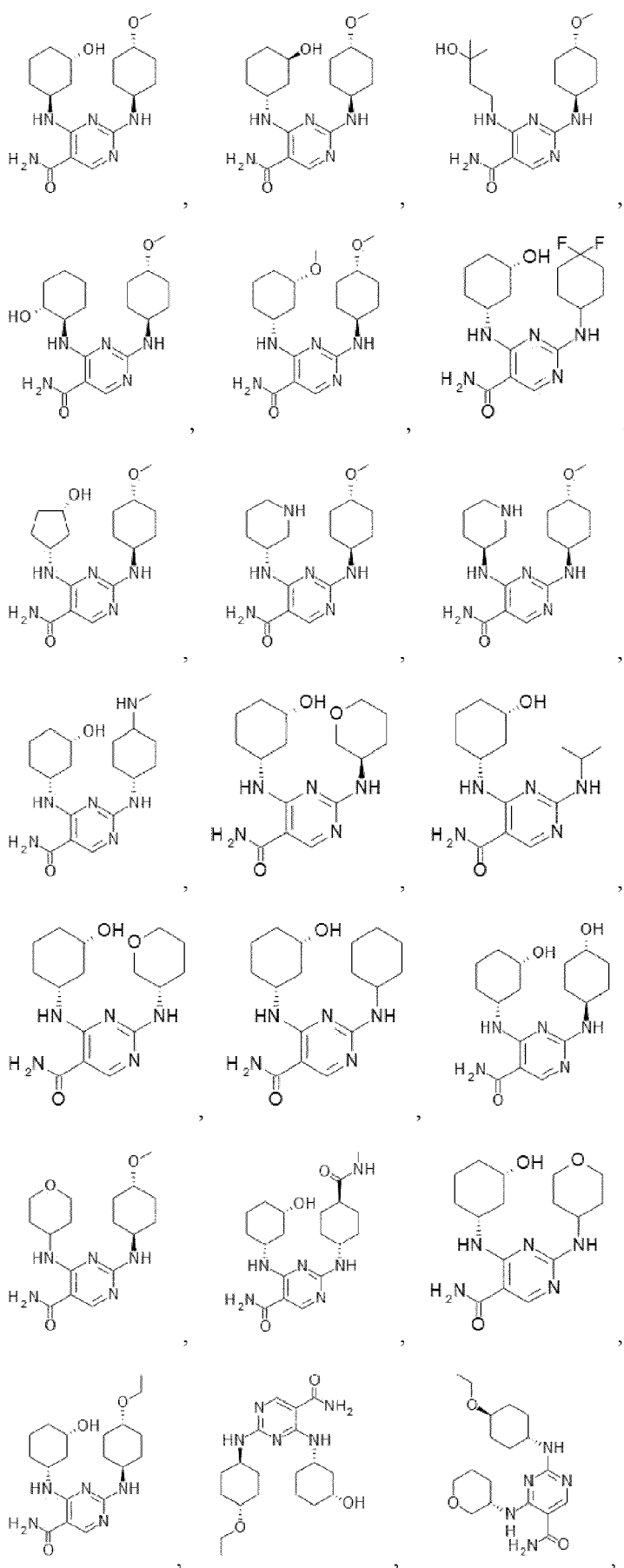
Comp. C-	Estructura	Nombre del compuesto	MH ⁺	Nivel de act.
65		2-(ciclobutilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo	302,3	D

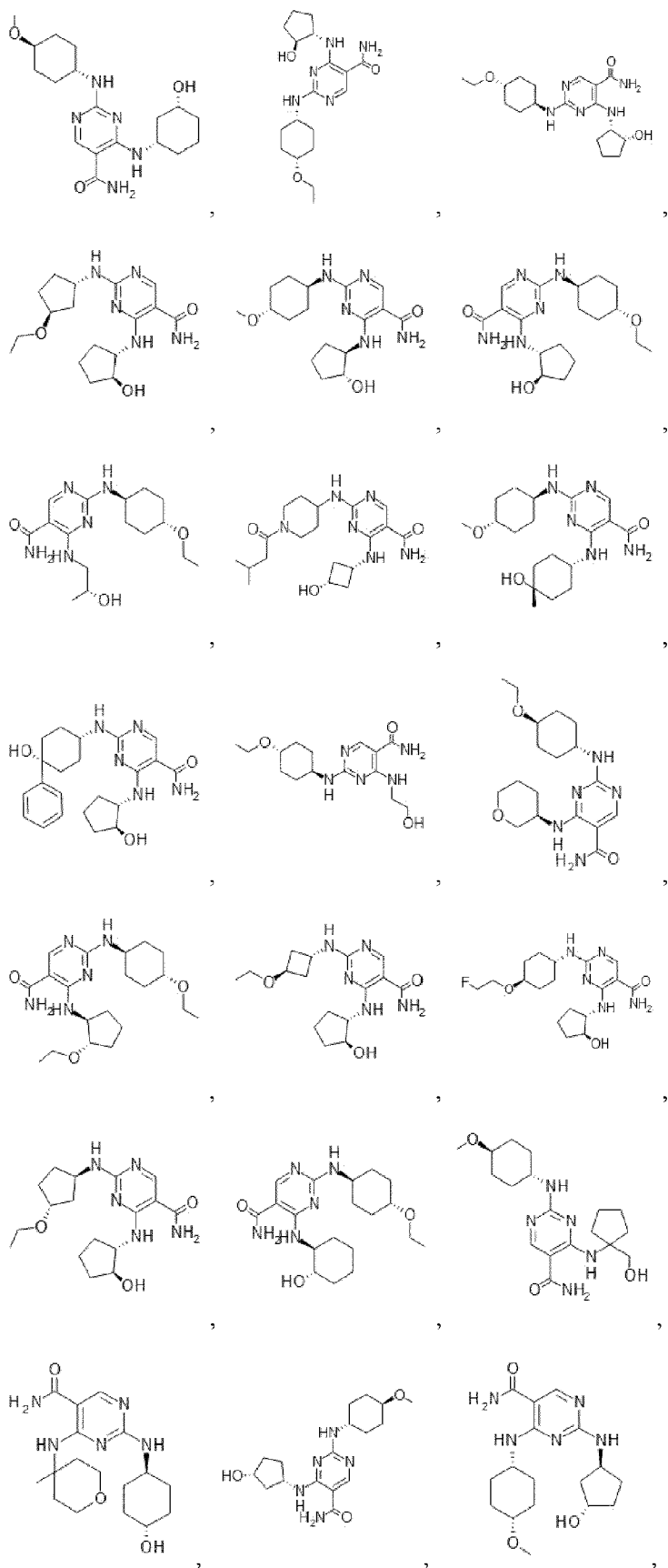
REIVINDICACIONES

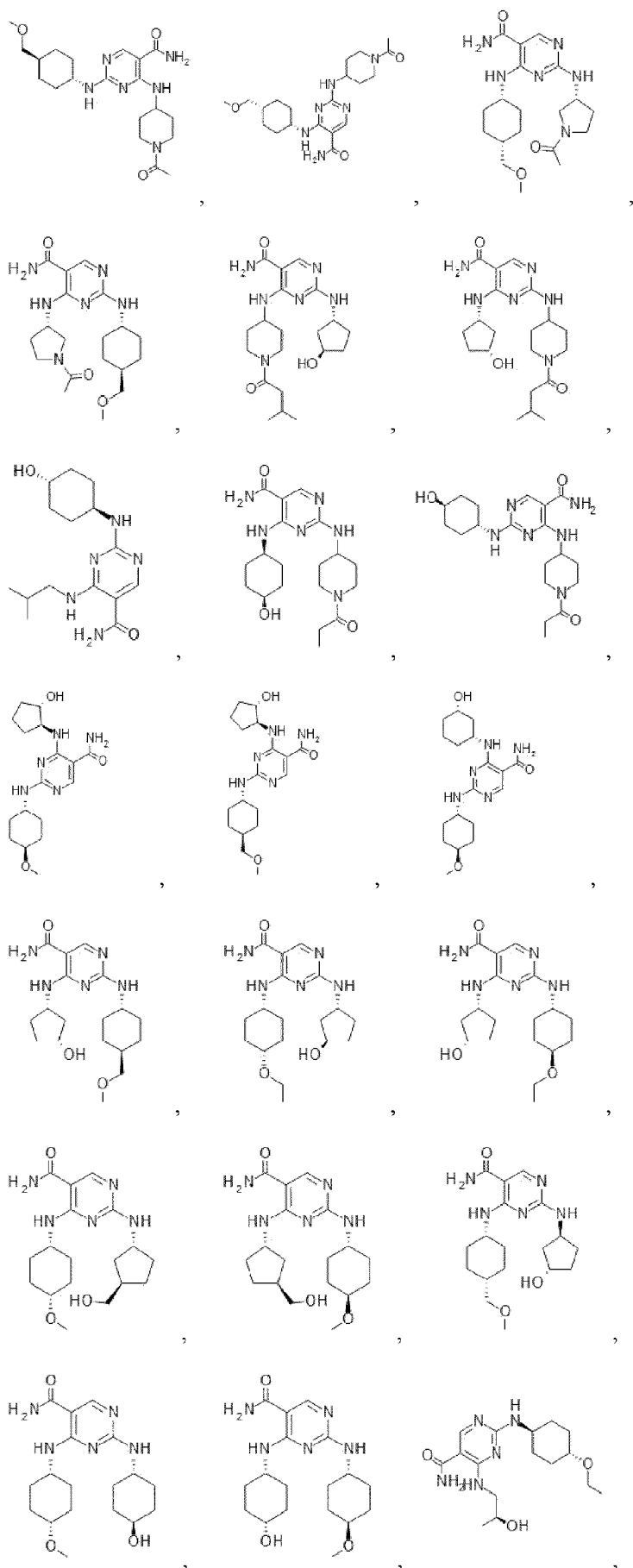
1. Un compuesto, en el que el compuesto es

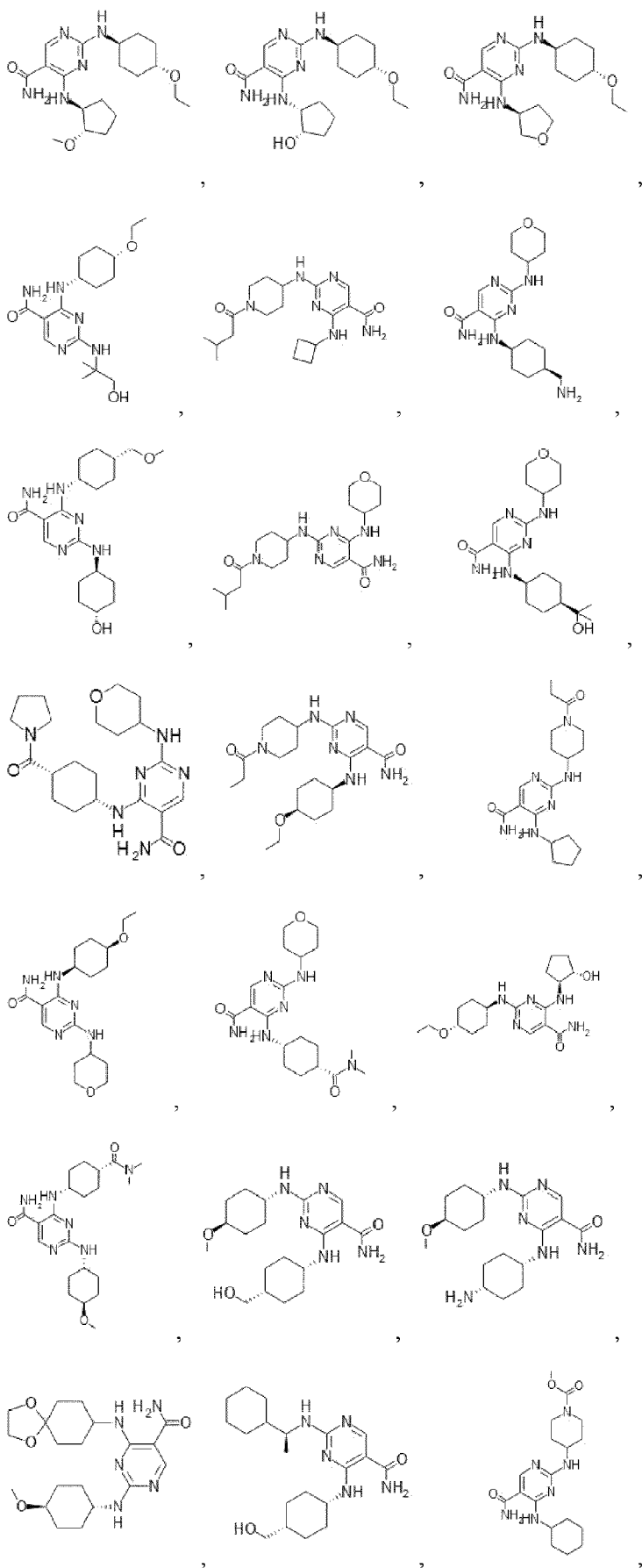


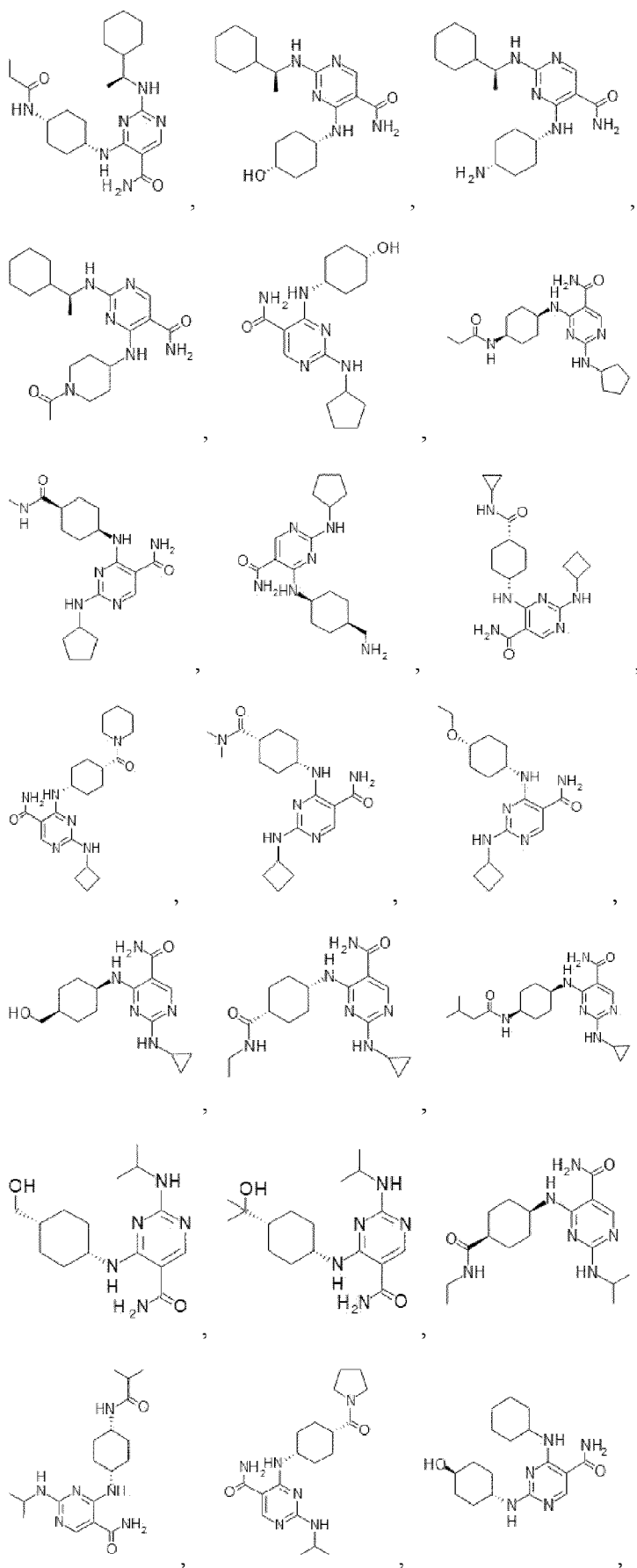


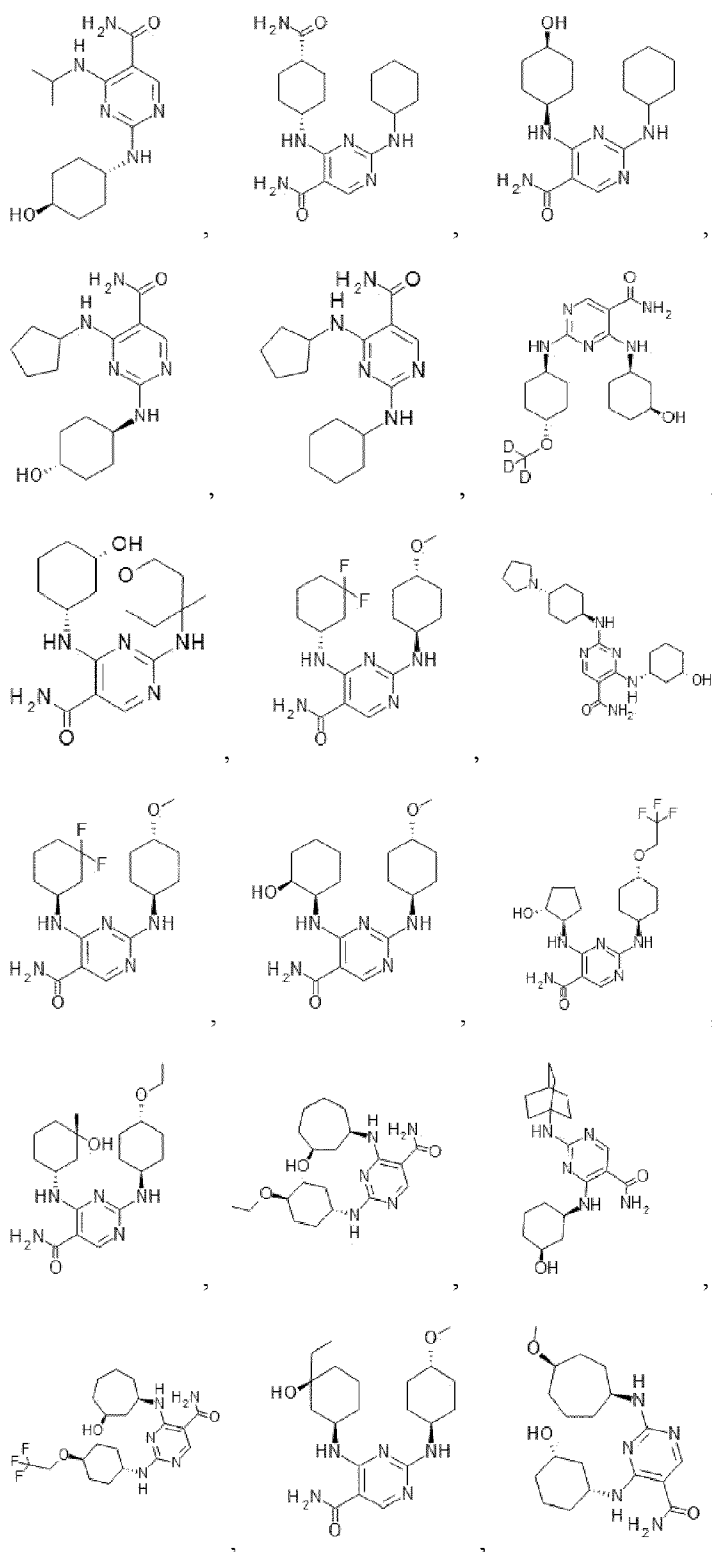


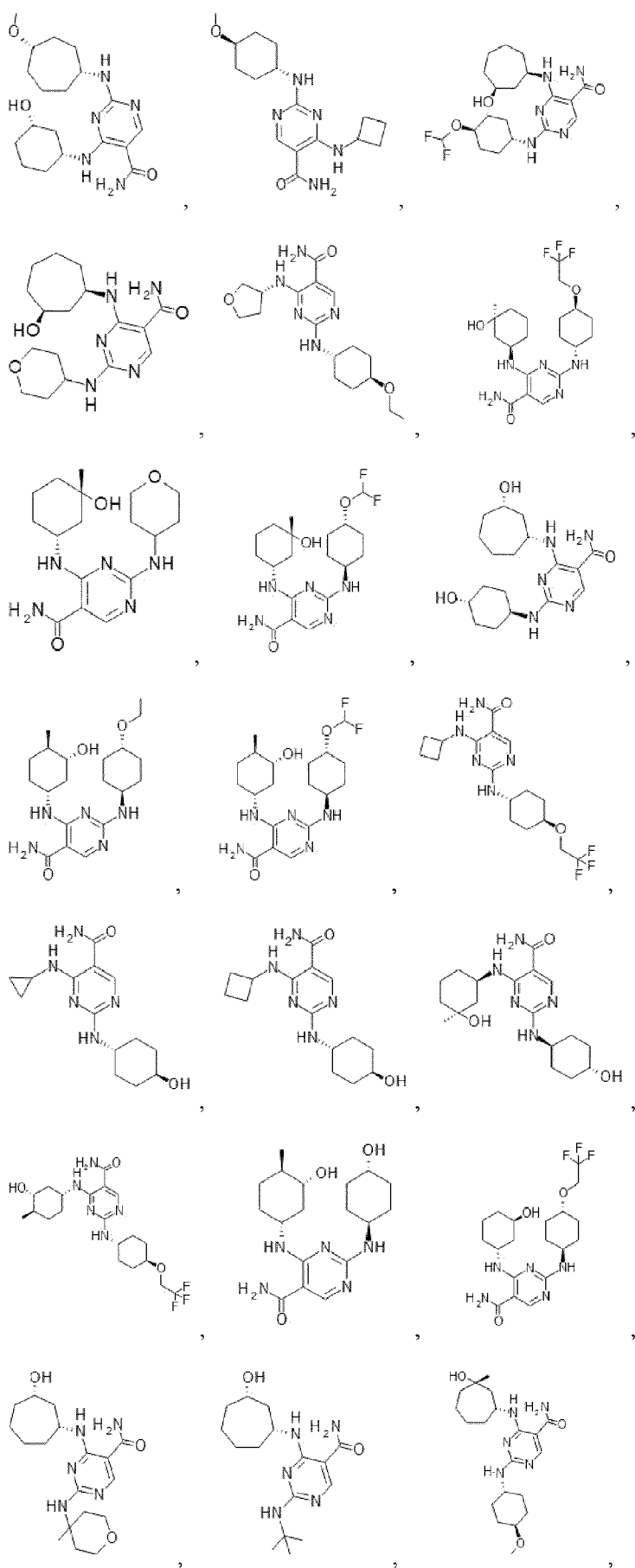


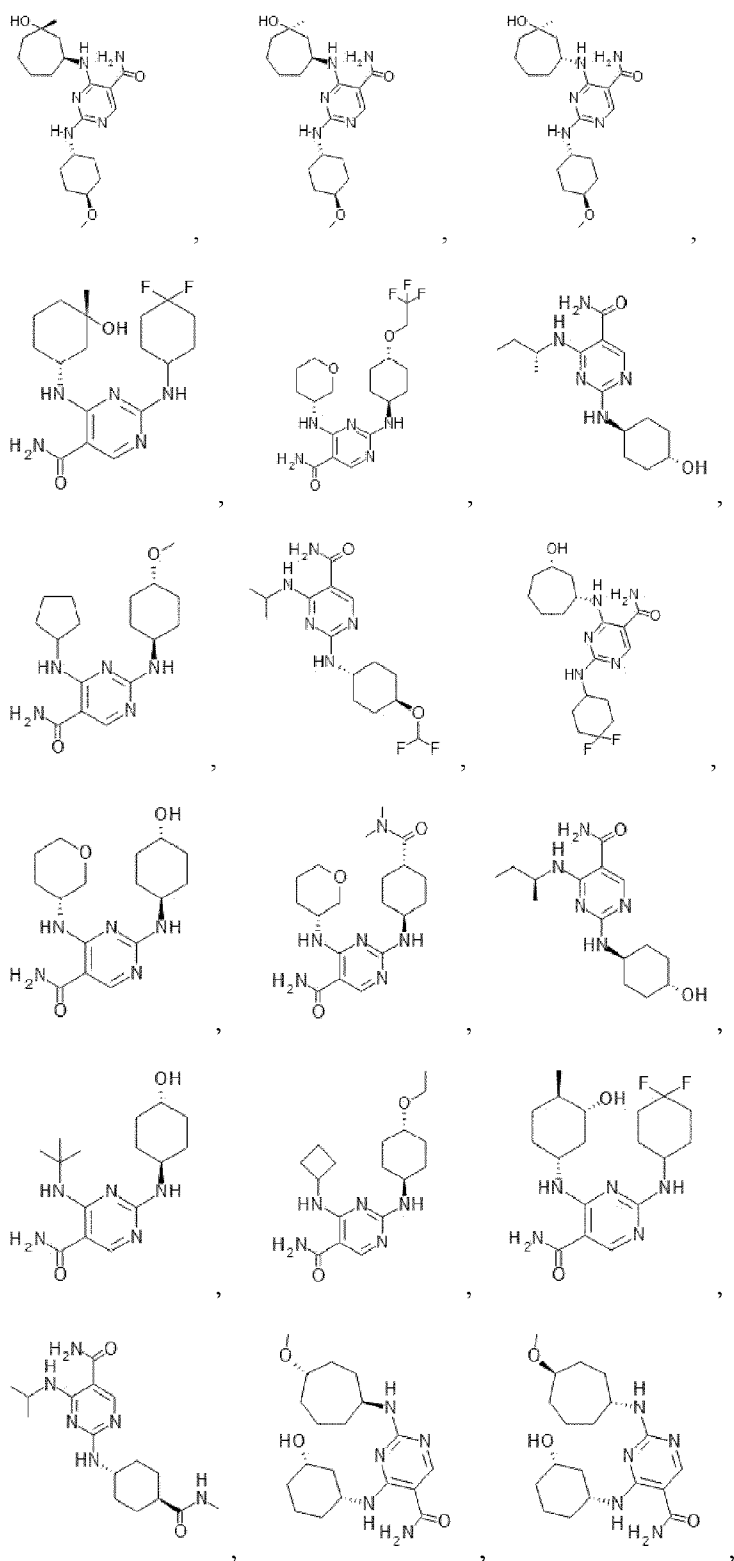


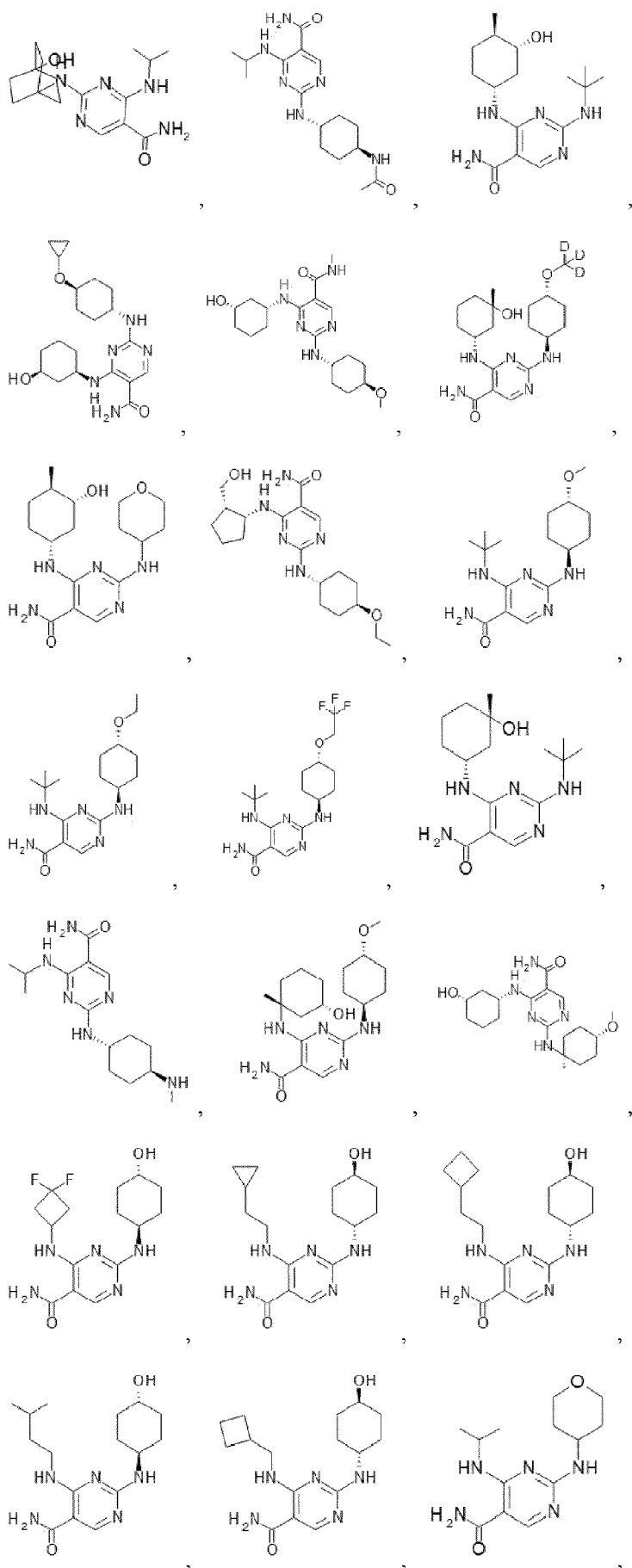


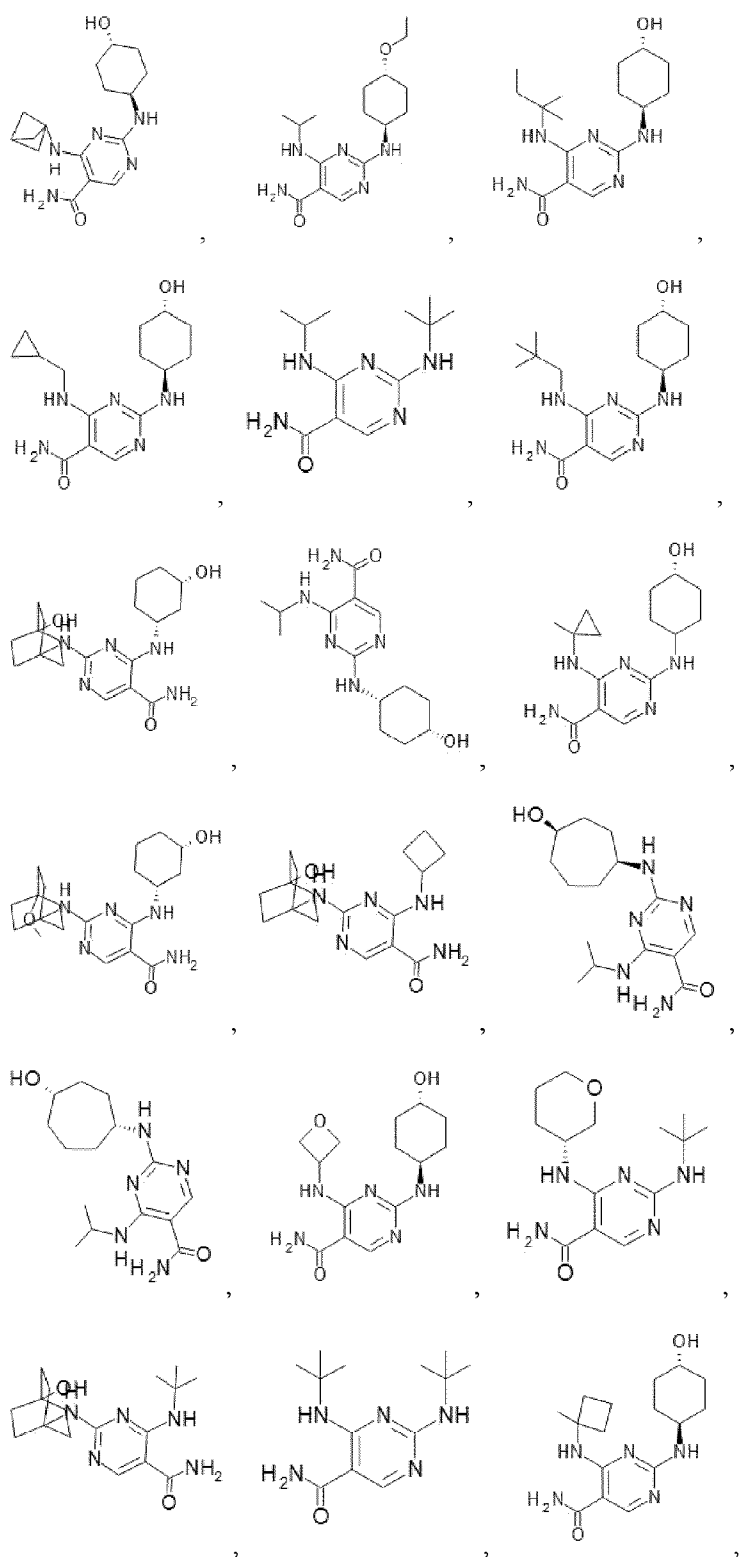


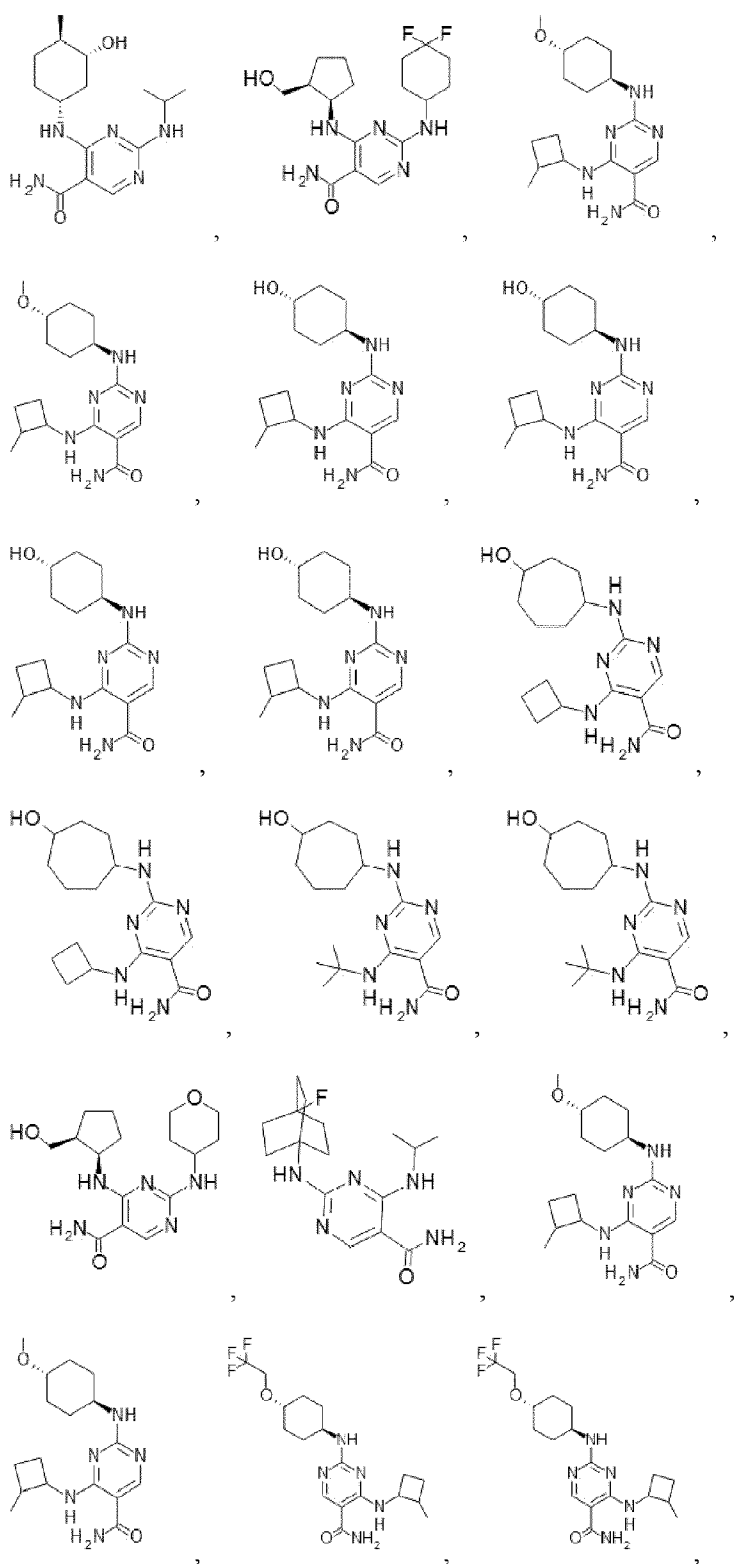


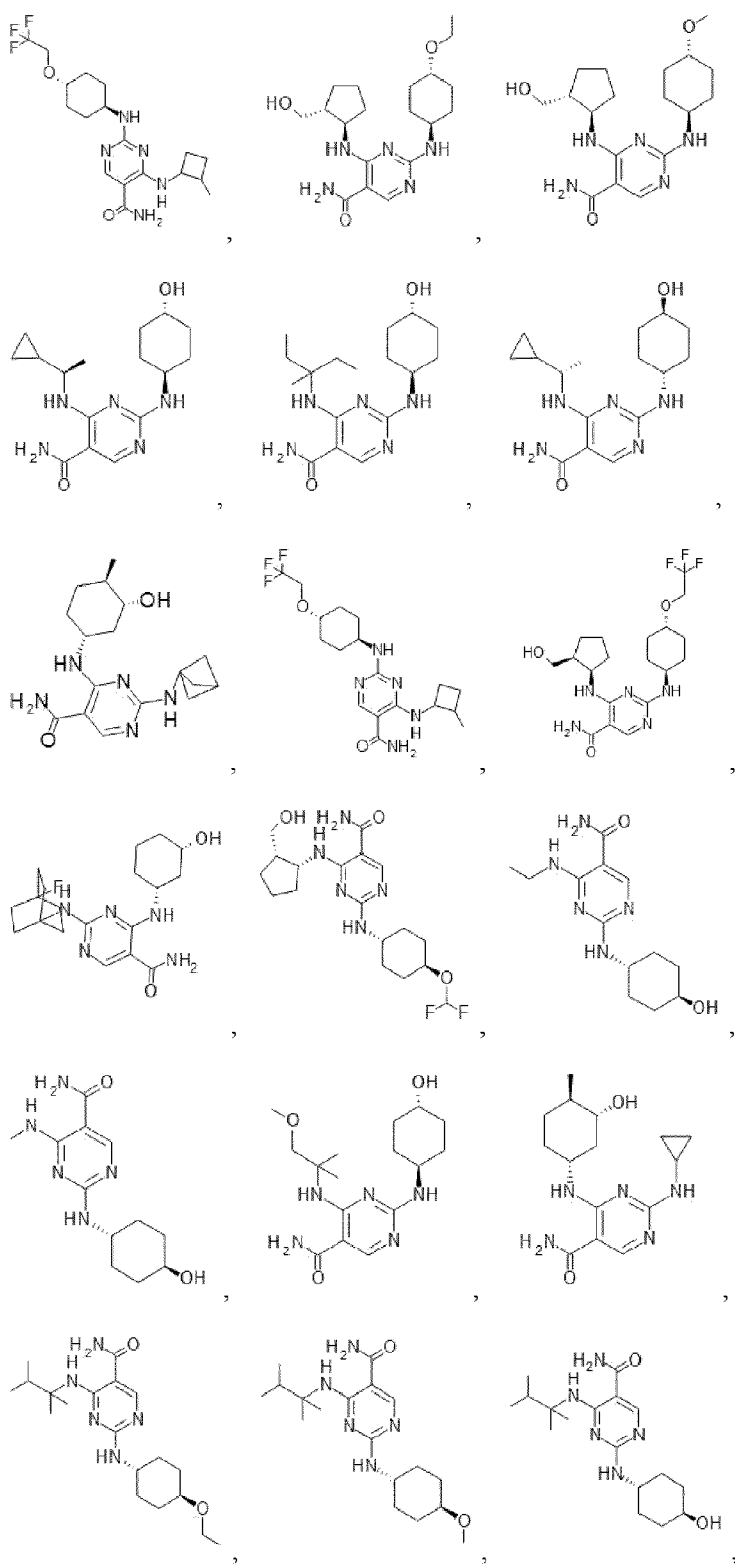


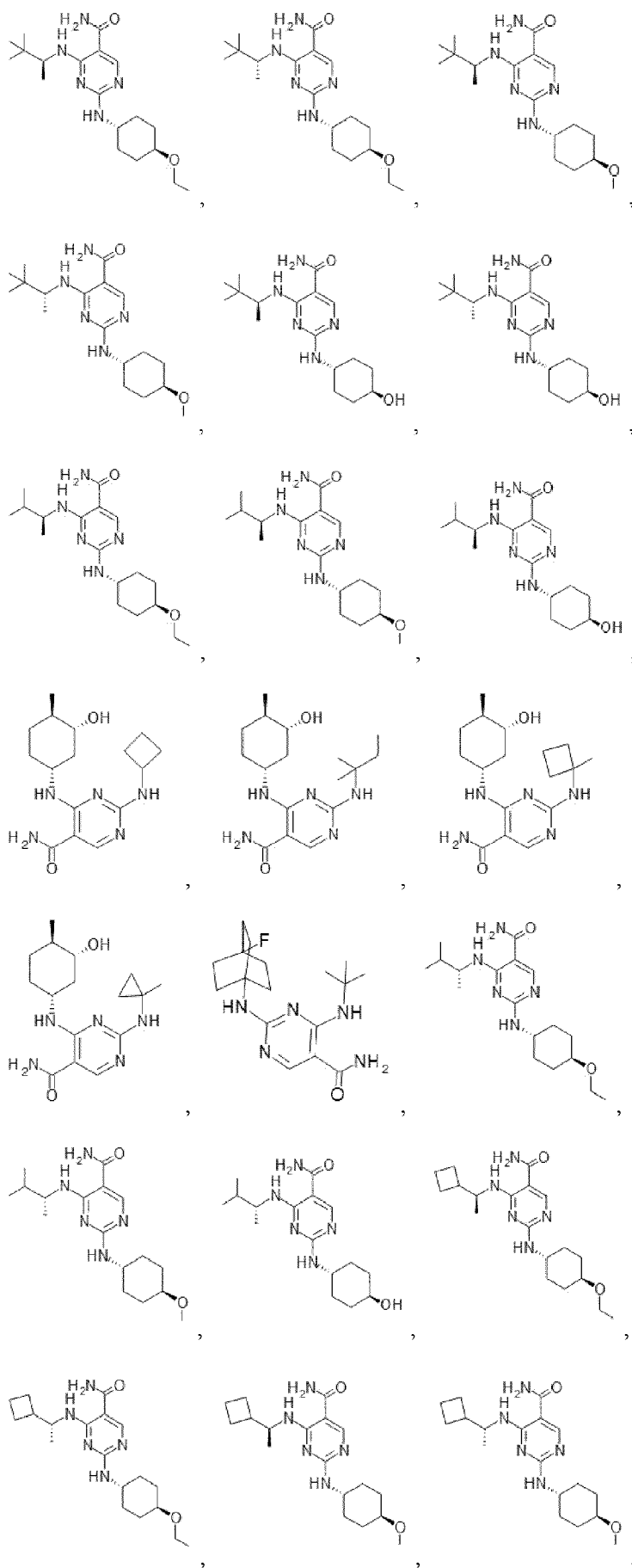


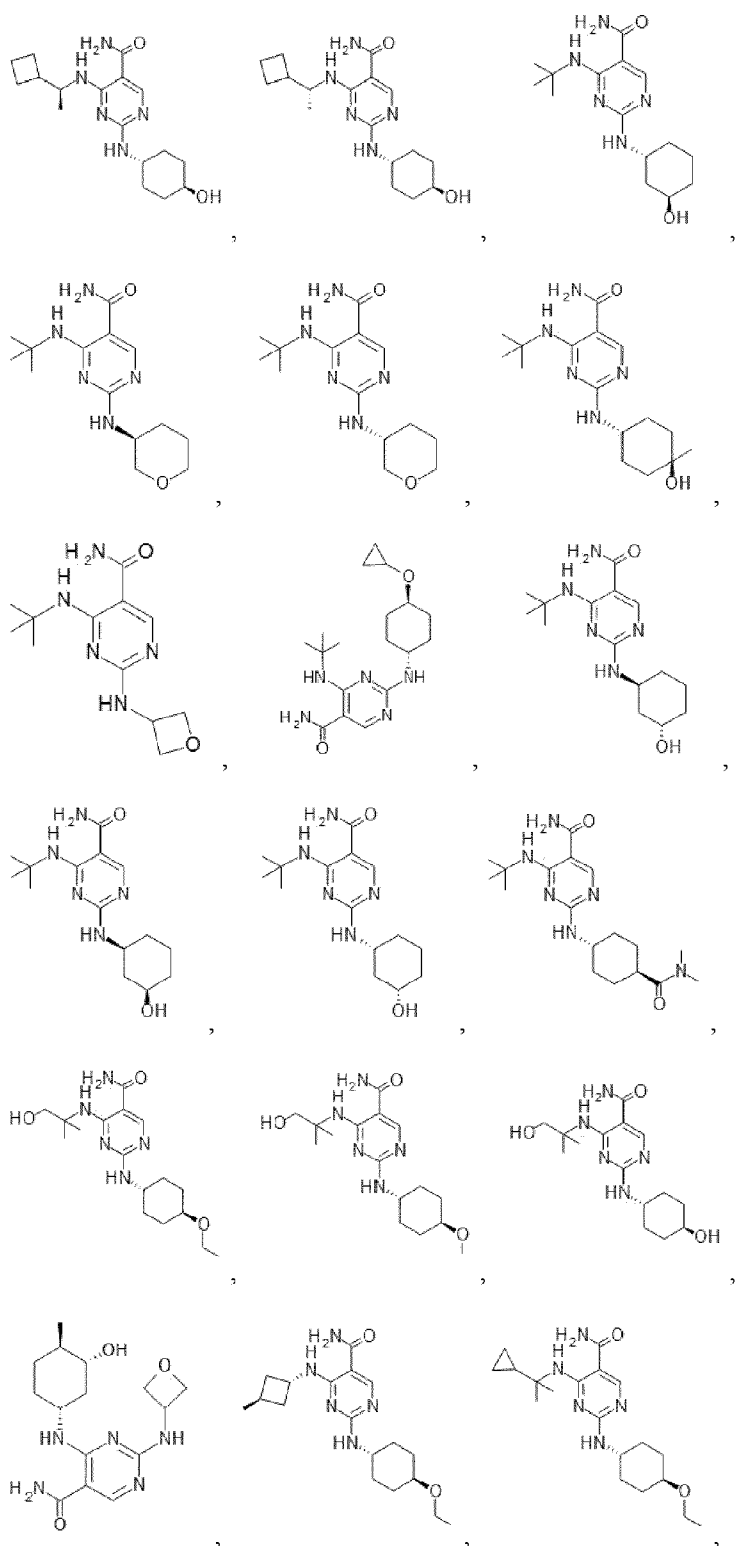


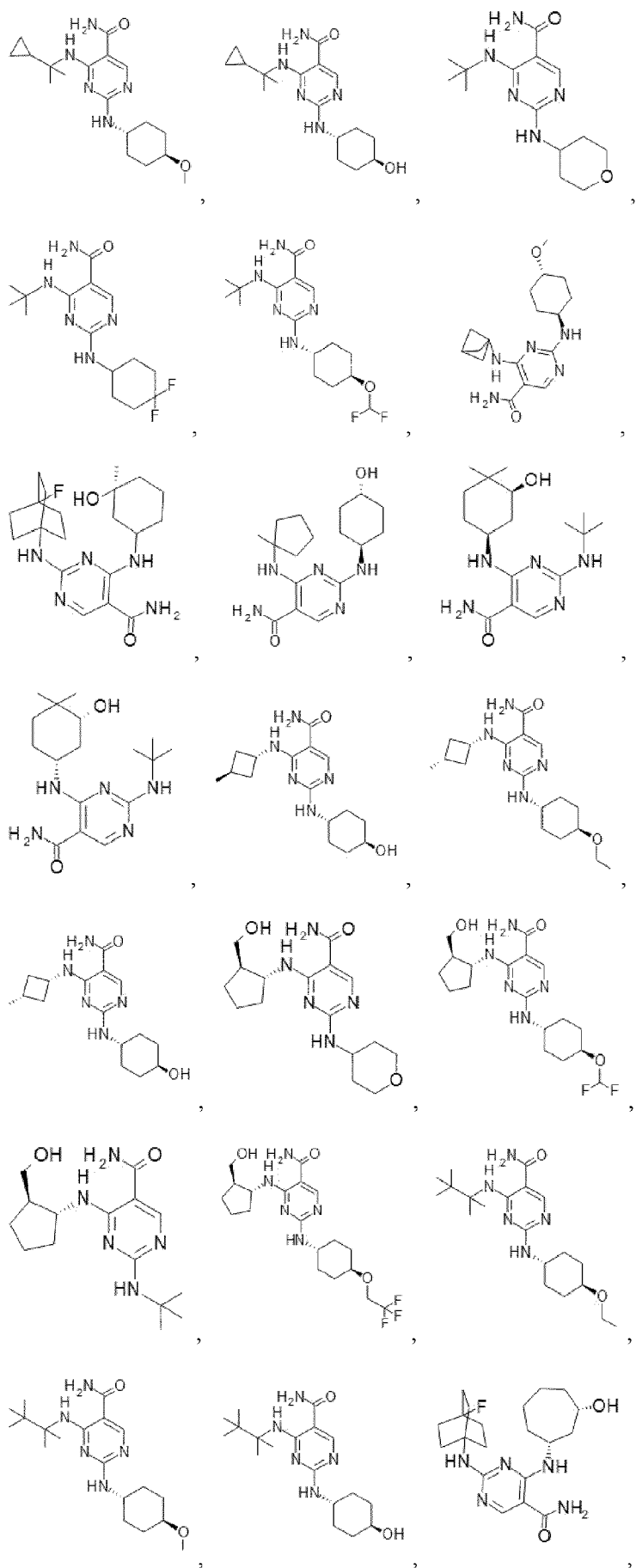


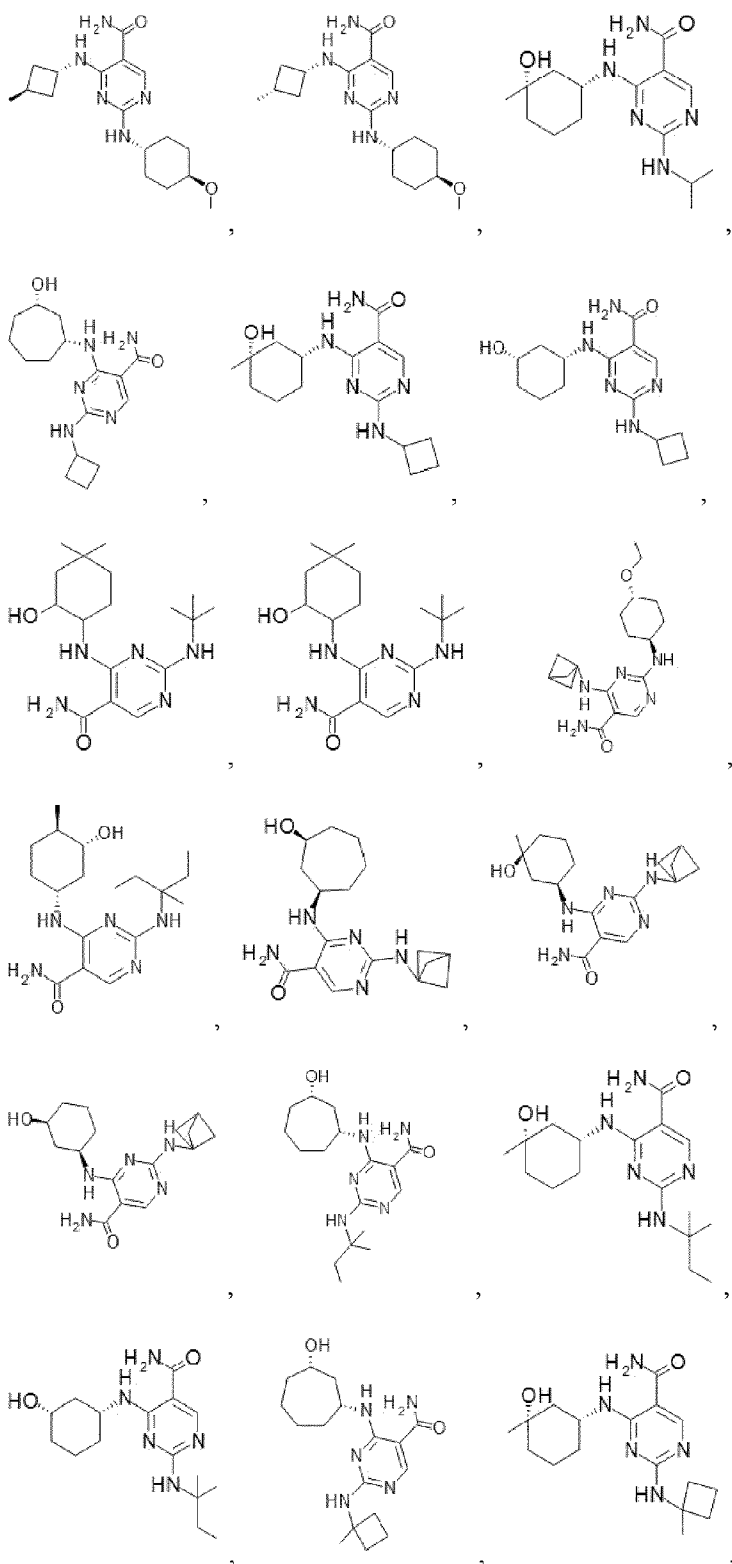


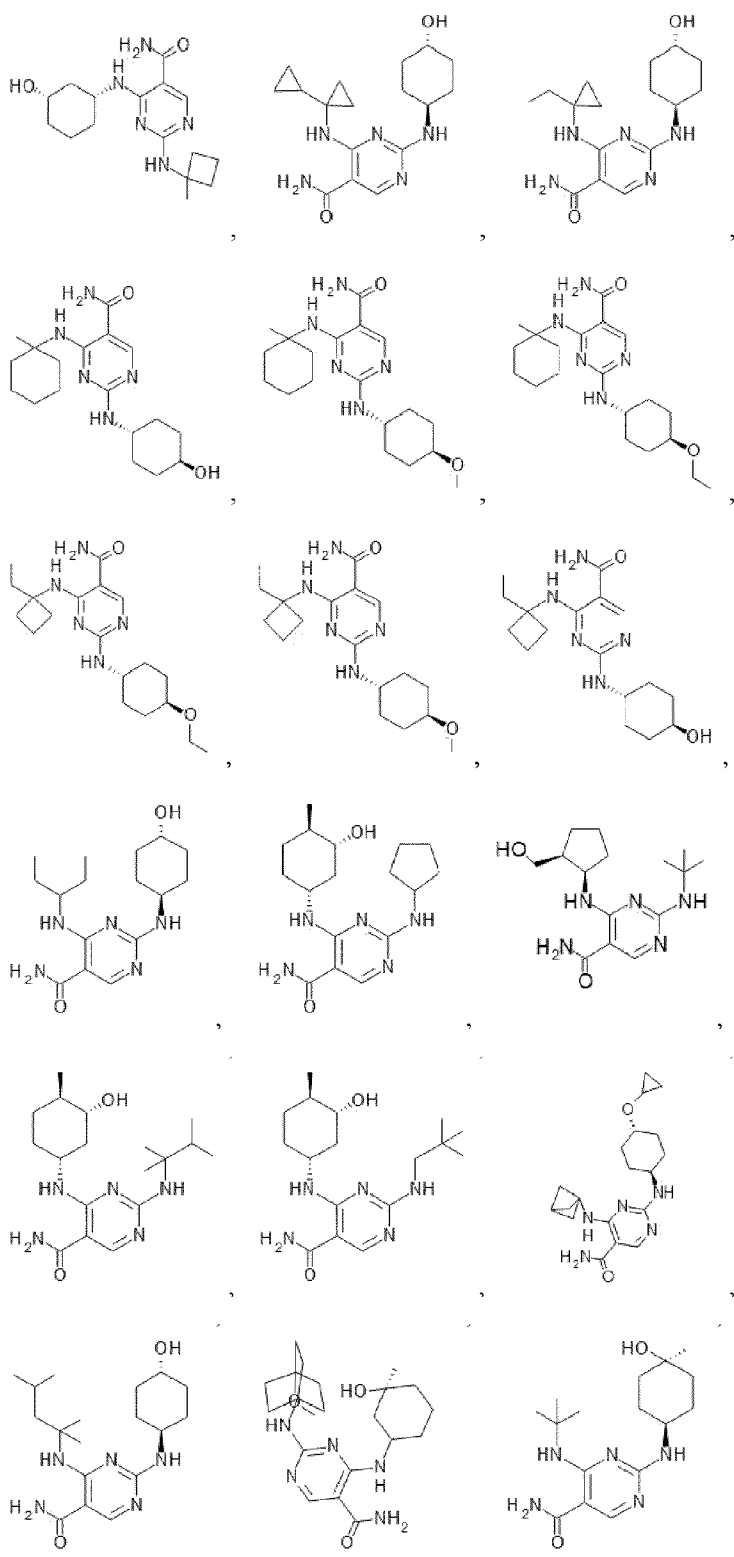


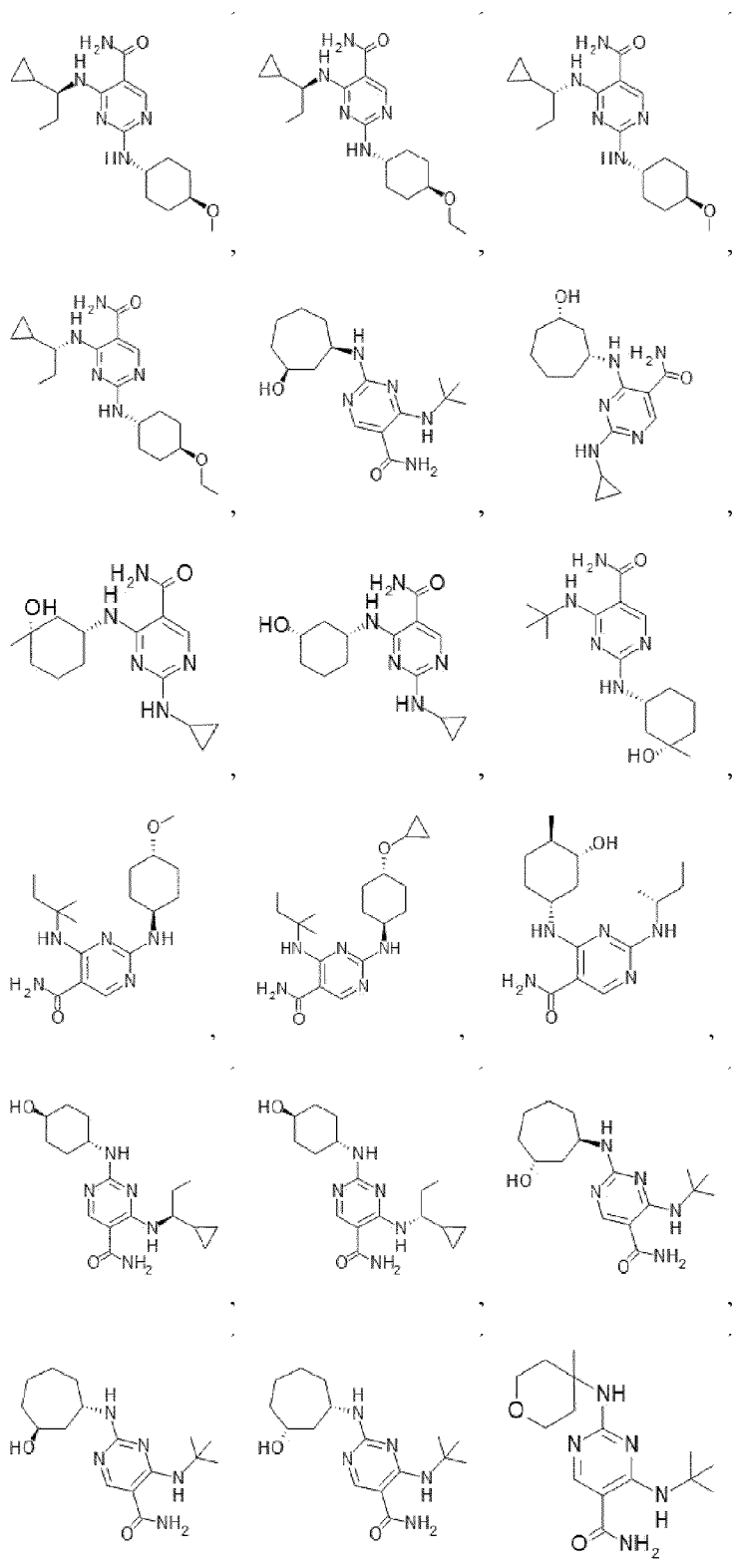


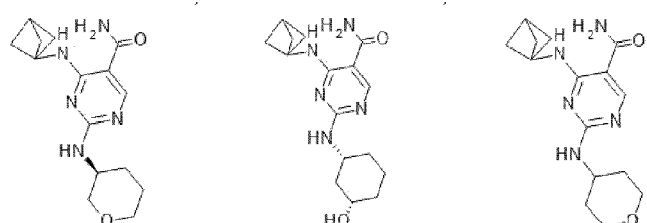
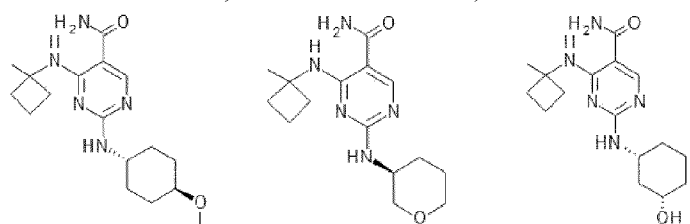
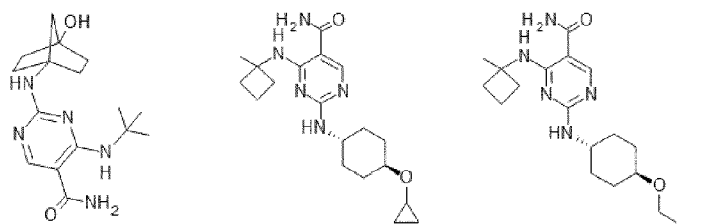
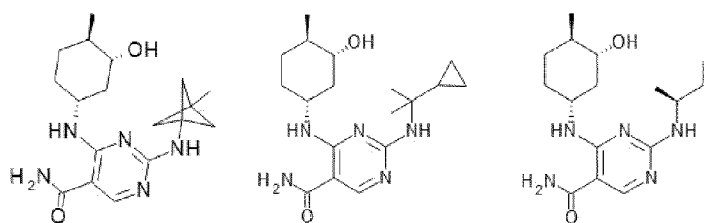
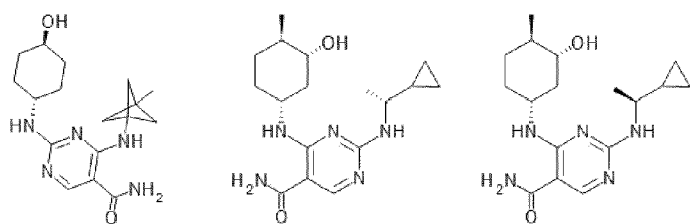
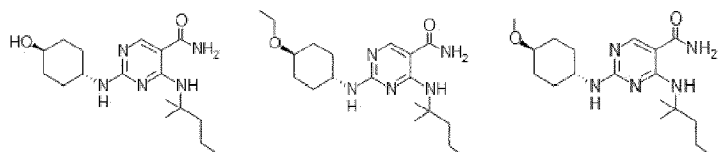


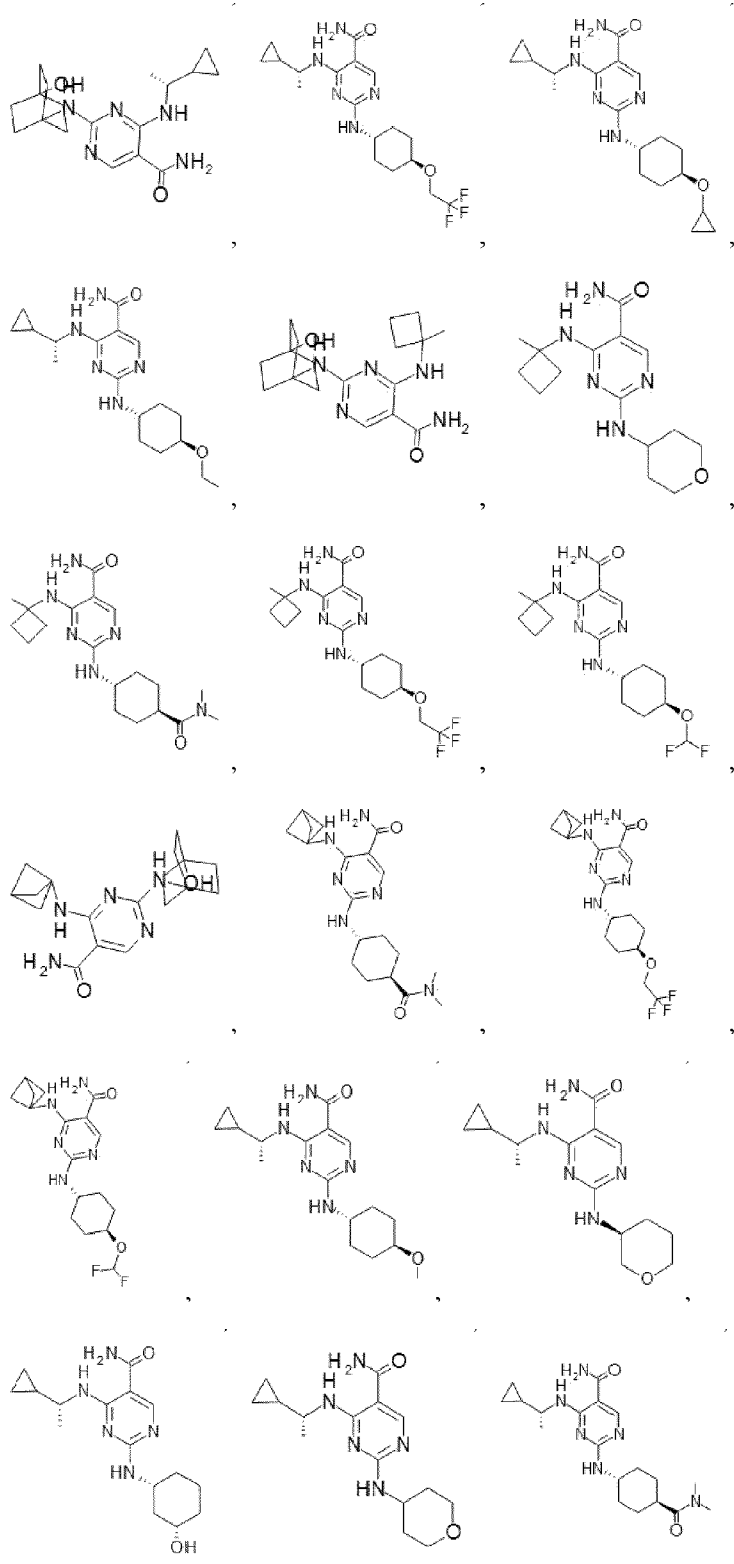


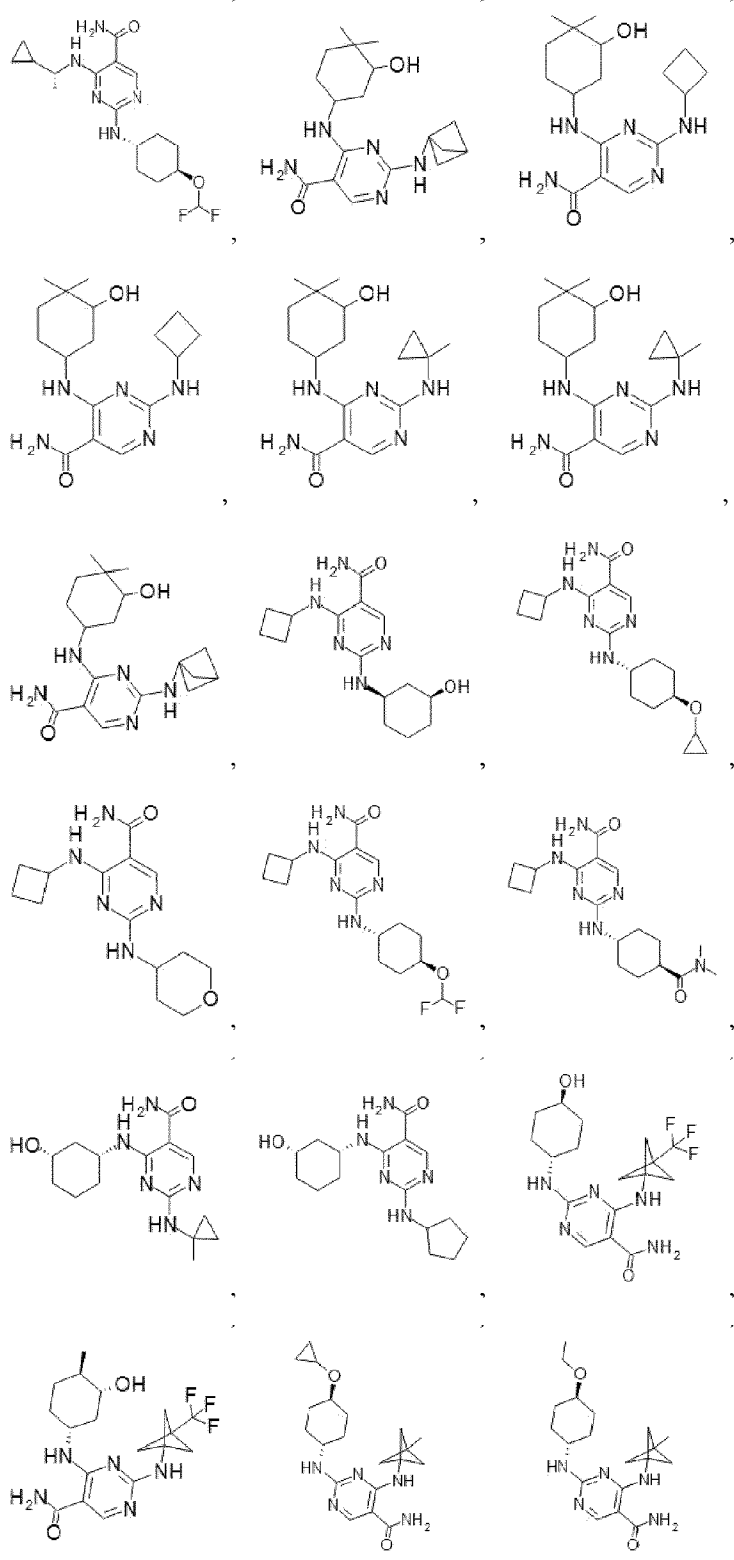


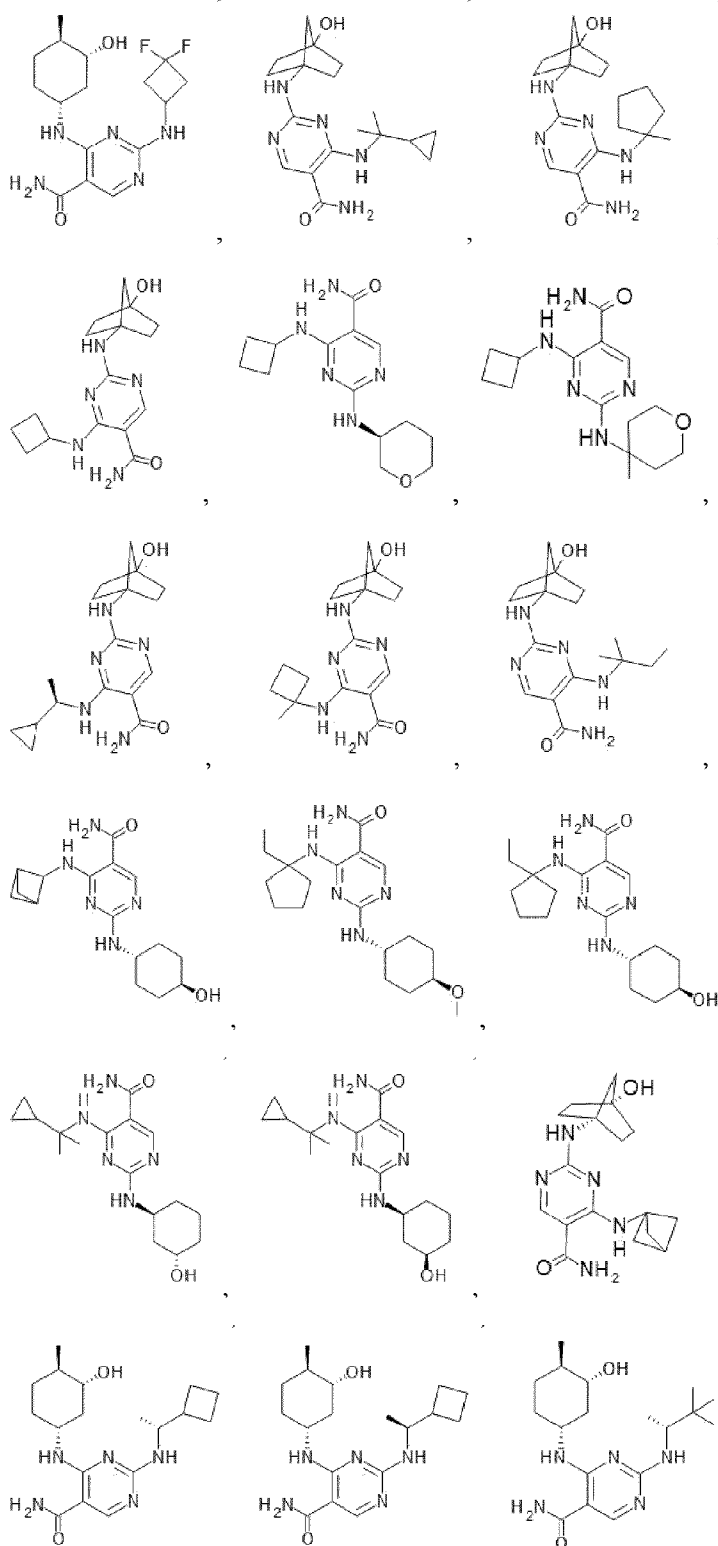


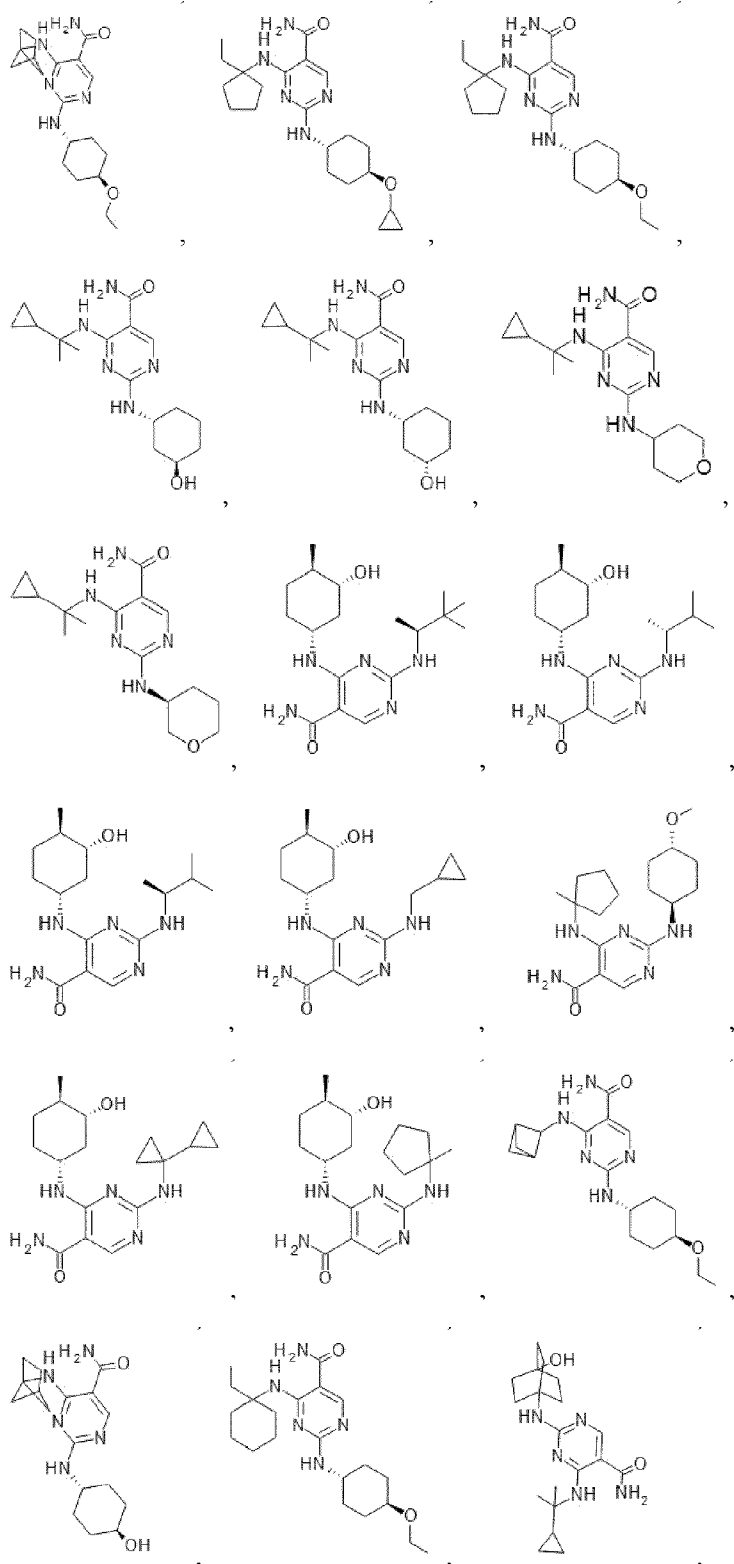


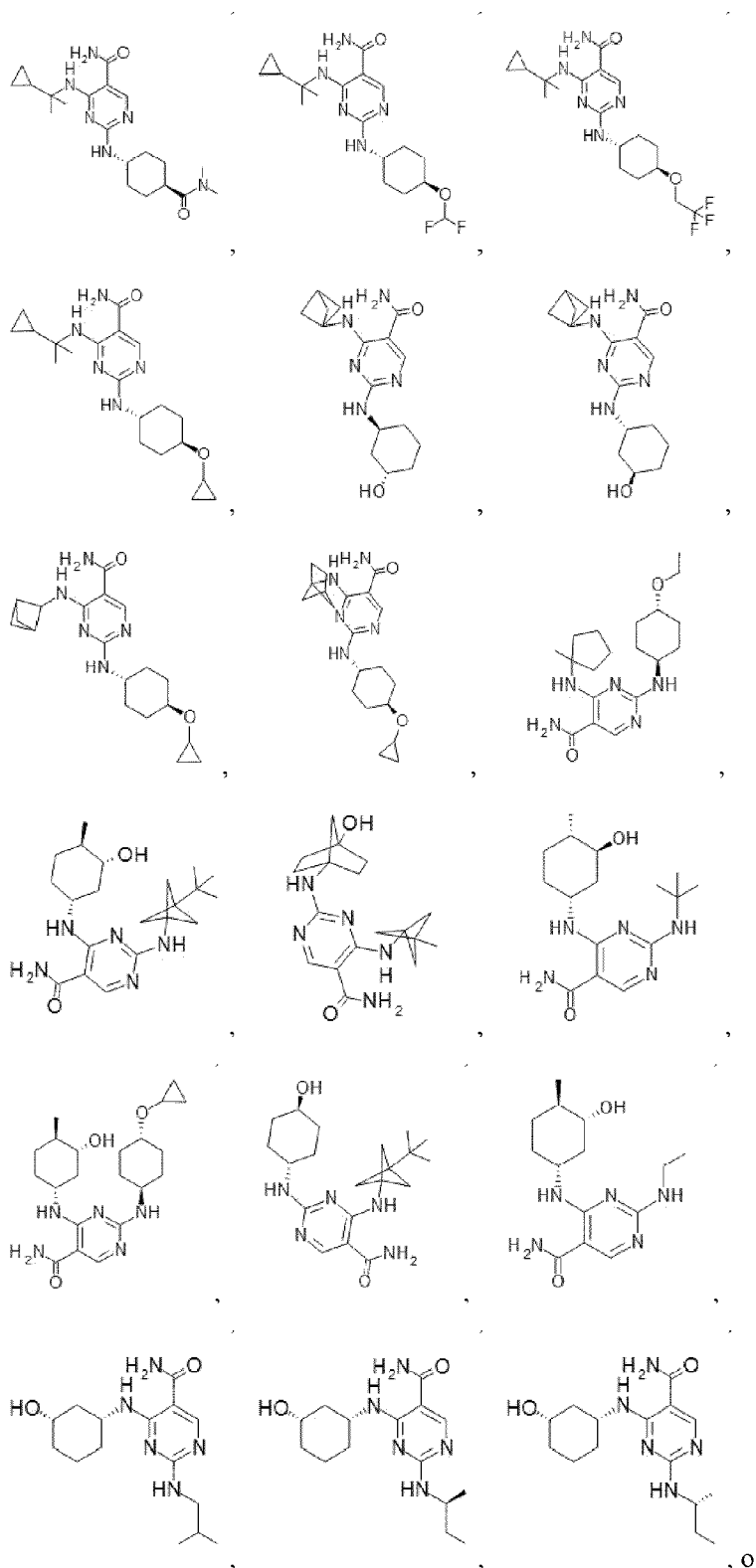


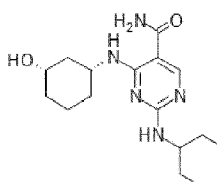












- o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o enantiómero del mismo.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Un método *in vitro* para inhibir una cinasa en una célula que expresa dicha cinasa, en el que el método comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1; en el que la cinasa es una o más de JNK1 o JNK2.
- 15 4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 2 para su uso en un método para el tratamiento o prevención de trastornos fibróticos hepáticos, o diabetes o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, en el que el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto; opcionalmente en el que el trastorno fibrótico hepático es esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis, cirrosis, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, hepatitis, carcinoma hepatocelular, o fibrosis hepática coincidente con la ingestión crónica o repetida de alcohol, con infección, con trasplante de hígado o con lesión hepática inducida por fármacos; u opcionalmente en el que el trastorno fibrótico hepático es esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis, hepatitis o cirrosis.
- 20 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto a una concentración de 10 μ M inhibe JNK1 en al menos alrededor de un 50 %.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2-(tert-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o enantiómero del mismo.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el compuesto es 2-(tert-butilamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.