

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 812 605**

51) Int. Cl.:

<b>C07D 239/48</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 19/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 21/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 37/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014 PCT/US2014/071449**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15095679**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014 E 14871136 (9)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3082819**

54) Título: **Compuestos de diaminopirimidilo sustituidos, composiciones de los mismos y procedimientos de tratamiento con ellos**

30) Prioridad:

**20.12.2013 US 201361919216 P**

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.03.2021**

73) Titular/es:

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

72) Inventor/es:

**CASHION, DANIEL;  
MORTENSEN, DEBORAH;  
HUANG, DEHUA;  
TORRES, EDUARDO;  
PARNES, JASON;  
SAPIENZA, JOHN;  
HANSEN, JOSHUA;  
LEFATHERIS, KATERINA;  
CORREA, MATTHEW;  
DELGADO, MARIA, MERCEDES;  
RAHEJA, RAJ;  
PAPA, PATRICK;  
BAHMANYAR, SOGOLE;  
HEGDE, SAYEE;  
NORRIS, STEPHEN TYSON;  
PLANTEVIN-KRENITSKY, VERONIQUE;  
CALABRESE, ANDREW, ANTONY;  
CATHERS, BRIAN, EDWIN;  
WHITEFIELD, BRANDON, WADE y**

ES 2 812 605 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 605**

72 Inventor/es:

**BENNETT, BRYDON**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 812 605 T3**

---

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

---

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de diaminopirimidilo sustituidos, composiciones de los mismos y procedimientos de tratamiento con ellos

5 CAMPO

En esta invención se proporcionan ciertos compuestos de alquilheteroaril-diaminopirimidilo, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de tales compuestos, y tales compuestos de alquilheteroaril-diaminopirimidilo para usar en procedimientos para tratar o prevenir trastornos mediados por PKC-theta, que comprenden administrar una cantidad efectiva de tales compuestos de alquilheteroaril-diaminopirimidilo a un sujeto que lo necesite.

## ANTECEDENTES

15 La conexión entre la fosforilación anormal de proteínas y la causa o consecuencia de enfermedades se conoce desde hace más de 20 años. En consecuencia, las proteínas quinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas farmacológicas. [Ver Cohen, Nature, 1:309-315 (2002), Gaestel y col. Curr.Med.Chem.14: 2214-223 (2007); Grimminger y col. Nat. Rev. Drug Disc. 9(12):956-970 (2010)]. Se han utilizado diversos inhibidores de la proteína quinasa a nivel clínico en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tales como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y psoriasis [Ver Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001); Protein Kinase Inhibitors for the Treatment de Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)].

25 La elucidación de la complejidad de las rutas de proteína quinasa y la complejidad de la relación e interacción entre las diversas proteínas quinasas y las rutas de la quinasa resalta la importancia de desarrollar agentes farmacéuticos que puedan actuar como moduladores, reguladores o inhibidores de la proteína quinasa que tengan actividad beneficiosa sobre múltiples quinasas o múltiples rutas de la quinasa. Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de nuevos moduladores de quinasa.

30 La familia de la proteína quinasa C (PKC) es un grupo de serina/treonina quinasas que abarca doce isoenzimas relacionadas. Las PKC se expresan en una amplia gama de tejidos y tipos de células. Las isoenzimas de PKC se pueden clasificar en tres grupos. El grupo I (PKC clásicas) incluye las isoenzimas dependientes de  $Ca^{2+}$  y DAG (diacilglicerol): PKC- $\alpha$ , PKC- $\beta$ I, PKC- $\beta$ II y PKC- $\gamma$ . El Grupo II (PKC novedosas) incluye las isoenzimas independientes de  $Ca^{2+}$ : PKC- $\delta$  (o PKC-delta), PKC- $\epsilon$ , PKC- $\eta$  (o PKC-eta) y PKC- $\theta$  (o PKC-theta). El grupo III (PKC atípicas) incluye las isoenzimas independientes de  $Ca^{2+}$  y DAG: PKC- $\iota$ , PKC- $\zeta$  y PKC- $\mu$  (proteína quinasa D). La isoforma PKC-theta de la proteína quinasa C se expresa selectivamente en los linfocitos T y desempeña un papel importante en la activación desencadenada por el receptor de antígeno de células T (TCR) de células T maduras, y la posterior liberación de citocinas como IL-2 y la proliferación de células T (Isakov y Altman, Annu. Rev. Immunol., 2002, 20, 761-94). Está bien establecido que las células T juegan un papel importante en la regulación de la respuesta inmune (Powrie y Coffman, Immunology Today, 1993, 14, 270) y la activación de las células T es a menudo el evento iniciador en una variedad de trastornos inmunológicos. Tras la activación a través del TCR, las células T producen citocinas, incluida la IL-2, lo que conduce a la proliferación y diferenciación celular y a la función efectora. Los estudios clínicos con inhibidores de IL-2 han demostrado que la interferencia con la activación y proliferación de células T suprime eficazmente la respuesta inmune in vivo (Waldmann, Immunology Today, 1993, 14, 264). Por consiguiente, los agentes que inhiben la activación de linfocitos T y la posterior producción de citocinas son terapéuticamente útiles para suprimir selectivamente la respuesta inmune en un paciente que necesita dicha inmunosupresión y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de trastornos inmunológicos tales como enfermedades autoinmunes e inflamatorias. La activación de PKC-theta también se ha implicado en leucemia y, por lo tanto, los inhibidores de PKC-theta pueden ser útiles para el tratamiento de la leucemia (Villalba y Altman, Current Cancer Targets, 2002, 2, 125).

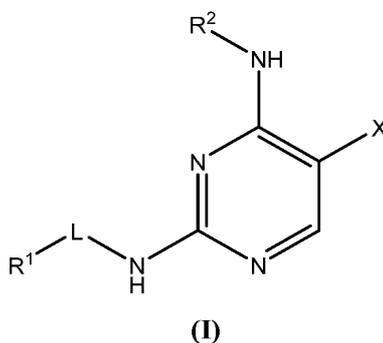
50 PKC-delta está estrechamente relacionado con PKC-theta, sin embargo, exhiben diferentes patrones de expresión tisular y cumplen funciones celulares únicas. Mientras PKC-theta se expresa altamente en linfocitos T, células NK y, en menor medida, en músculos esqueléticos, PKC-delta se expresa altamente en células mieloides y linfocitos B (base de datos ExPasy; PRKCT y PRKCD). PKC-delta es importante para la regulación de la tolerancia de células B, de modo que ratones que carecen de PKC-delta exhiben un mayor número de células B autorreactivas, IL-6 elevada, expresan autoanticuerpos contra antígenos nucleares y exhiben una patología semejante al lupus (Mecklenbrauker y col., Nature, 2002, 416, 860-865; Miyamoto y col., Nature, 2002, 416, 865-869). Además, el examen genético de hermanos con lupus de inicio juvenil identificó una mutación en el gen PKC-delta (PRCKD) (Belot y col., Arthritis&Rheumatism, 2013, 65, 2161-2165). Por esta razón, la inhibición de PKC-delta puede ser perjudicial en el tratamiento de la enfermedad autoinmune y existe una justificación para evitar la inhibición crónica de esta enzima. La inhibición selectiva de PKC-delta para terapia se ha evaluado previamente de manera clínica (delcasertib; Kai Pharmaceuticals) en el contexto del tratamiento agudo de la lesión por isquemia-reperusión.

5 Sigue existiendo la necesidad de desarrollar agentes terapéuticos efectivos para la mayoría de las enfermedades y trastornos asociados con la activación de PKC-theta (Chaudhary y Kasaian, Curr Opin Investig Drugs 2006 7(5):432-437; Zhang, E.Y, Kong, K., y Altman, A., Adv Pharmacol 2013, Vol 66, 267-312; Chand, S., y col. Curr Pharmaceut Design 212, Vol 18(30):4725-4746). Por consiguiente, sería beneficioso proporcionar compuestos seguros y efectivos que sean útiles como inhibidores selectivos de PKC-theta y, por lo tanto, en el tratamiento de trastornos y enfermedades asociadas con la activación de PKC-theta. En particular, sigue existiendo la necesidad de agentes terapéuticos efectivos que sean inhibidores selectivos de PKC-theta, sin afectar a otros miembros de la familia PKC, como PKC-delta y/o PKC-eta. Se hace referencia adicional a WO 2012/156467

10 La mención o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe interpretarse como una admisión de que la referencia sea la técnica anterior a la presente solicitud.

#### RESUMEN

15 En esta invención se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



20 o sales, tautómeros, isotopólogos o estereoisómeros profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde L, X, R<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> son como se definen en esta invención.

25 En un aspecto, en esta invención se proporcionan Compuestos de Diaminopirimidilo como se describe en la presente descripción, es decir, un compuesto de fórmula (I), o un compuesto de la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal, un tautómero, un isotopólogo o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En un aspecto, en esta invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidilo, como se describe en esta invención, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

35 En un aspecto, se proporcionan en esta invención los compuestos para su uso en procedimientos para tratar o prevenir trastornos mediados por PKC-theta, tales como enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante de órganos, psoriasis, distrofia muscular de Duchenne, artritis reumatoide, diabetes, resistencia a la insulina, miastenia gravis, esclerosis múltiple, colitis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica, síndrome de Sjogren, asma o lupus, donde los procedimientos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidilo como se describe en esta invención.

40 En un aspecto, se proporcionan en esta invención procedimientos in vitro para inhibir una quinasa, por ejemplo PKC-theta, en una célula que expresa dicha quinasa, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidilo, como se describe en esta invención. En algunas realizaciones, los Compuestos de Diaminopirimidilo inhiben PKC-theta selectivamente sobre PKC-delta. En otras tales realizaciones, los Compuestos de Diaminopirimidilo inhiben PKC-theta selectivamente sobre PKC-delta y/o PKC-eta.

45 También se describen en esta invención procedimientos para preparar Compuestos de Diaminopirimidilo como se describe en esta invención.

Las presentes realizaciones pueden comprenderse de manera más completa por referencia a la descripción detallada y los ejemplos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitativas.

50 DESCRIPCIÓN DETALLADA

## DEFINICIÓN

Un grupo "alquilo" es un es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada saturada, parcialmente saturada o insaturada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, normalmente de 1 a 8 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 6, 1 a 4, o 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen -metil, -etil, -n-propil, -n-butil, -n-pentil y -n-hexil; mientras que los alquilos saturados ramificados incluyen -isopropil, -sec-butil, -isobutil, -*terc*-butil, -isopentil, -neopentil, *terc*-pentil, -2-metilpentil, -3-metilpentil, -4-metilpentil, -2,3-dimetilbutil y similares. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, -CH=CH(CH<sub>3</sub>), -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -C≡C(CH<sub>3</sub>), -C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>C≡CH, -CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>3</sub>) y -CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se dice que los grupos alquilo descritos en esta invención están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los encontrados en los compuestos y realizaciones ejemplares descritos en esta invención, así como halógeno (cloro, yodo, bromo, o flúor); alquilo, hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; B(OH)<sub>2</sub> u O(alquil)aminocarbonilo.

Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 10 átomos de carbono que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o puenteados que pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros en el anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono en el anillo varía de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 7. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo simple tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares, o estructuras de anillos múltiples o puenteados 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. Los 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, como ejemplo ciclohexanol y similares.

Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único 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 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La expresión "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos fusionados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (*por ejemplo*, indanilo, tetrahidronaftilo, y similares).

Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillos arilo que tiene uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema de anillos heteroaromáticos, donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo contienen 3 a 6 átomos en el anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En determinadas realizaciones, el sistema de anillo heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Ejemplos no limitativos incluyen, pero no están limitados a, grupos tales como los grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo (p.ej., benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo (*por ejemplo*, indolilo-2-onilo o isoindolin-1-onilo), azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, benzimidazolilo (p.ej., 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (p.ej., azabenzimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo (p.ej., 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzoxazolilo (p.ej., benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo

(p.ej., 3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-onilo), tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo, y grupos quinazolinilo.

Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también denominado heteroarilo) o no aromático en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono en el anillo están reemplazados, de forma independiente, con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen 3 a 10 miembros en el anillo, mientras que otros grupos tienen 3 a 5, 3 a 6, o 3 a 8 miembros en el anillo. Los heterociclilos también pueden estar unidos a otros grupos en cualquier átomo en el 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 engloban sistemas de anillos insaturados, parcialmente saturados y saturados, tales como, *por ejemplo*, los grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo (p.ej., imidazolidin-4-ona o imidazolidina-2,4-dionilo). La expresión heterociclilo incluye especies de anillos fusionados, incluyendo aquellos que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, tales como, *por ejemplo*, 1-y 2-aminotetralina, benzotriazolilo (p.ej., 1H-

benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzimidazolilo (p.ej., 1H-benzo[d]imidazolilo), 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo. La expresión también incluye sistemas de anillos policíclicos enlazados por puentes que contienen un heteroátomo, tal como, pero no limitado a, quinuclidilo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, grupos aziridinilo, azetidínilo, azepanilo, oxetanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (por ejemplo, 5 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, oxatianoilo, dioxilo, ditanilo, piranilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, 10 pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditinilo, dihidroditiinilo, dihidroditiinilo, 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, benzotzolilo (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, 15 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, 20 dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolpiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterociclilo no aromáticos representativos no incluyen especies de anillos fusionados que comprenden un grupo aromático fusionado. Ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos incluyen aziridinilo, azetidínilo, azepanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (p. ej., Imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4- 25 dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo (p. ej., piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (p. ej., tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatianoilo, ditanilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo o tetrahidropirimidin-2 (1H)-ona. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden ser monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitarse a, grupos piridilo o morfolinilo, que son sustituidos en 2, 3, 4, 5, o 6 posiciones, o disustituidos con varios sustituyentes 30 tales como los enumerados más adelante.

Un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo se han definido anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el cicloalquilo, o tanto en 35 las porciones alquilo como cicloalquilo del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, pero no están limitados a, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclopropilo, etilciclobutilo, etilciclopentilo, etilciclohexilo, propilciclopentilo, propilciclohexilo y similares.

Un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, donde alquilo y arilo se han definido anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el arilo, o tanto en las porciones alquilo como arilo 40 del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, los grupos bencilo y feniletilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo fusionados, tales como 4-etil-indanilo.

Un grupo "heterocicilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, donde alquilo y heterociclilo se han definido anteriormente. Los grupos heterocicilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, el heterociclilo, 45 o tanto en las porciones alquilo como heterociclilo del grupo. Los grupos heterocicilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 4-etil-morfolinilo, 4-propilmorfolinilo, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-3-il metilo, tetrahidrofuran-2-il etilo e indol-2-il propilo.

Un "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo. 50

Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), donde alquilo se ha definido anteriormente. 55

Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), donde alquilo es como se ha definido anteriormente.

Un grupo "amino" es un radical de la fórmula: -NH<sub>2</sub>.

Un grupo "alquilamino" es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o -N(alquilo)<sub>2</sub>, donde cada alquilo es, de forma 60 independiente, como se ha definido anteriormente.

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

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

Un grupo "acilamino" es un radical de la fórmula:  $-NHC(O)(R^{\#})$  o  $-N(\text{alquil})C(O)(R^{\#})$ , donde cada alquilo y  $R^{\#}$  son, de forma independiente, como se han definido anteriormente.

Un grupo "sulfonilamino" es un radical de la fórmula:  $-NHSO_2(R^{\#})$  o  $-N(\text{alquil})SO_2(R^{\#})$ , donde cada alquilo y  $R^{\#}$  son como se han definido anteriormente.

Un grupo "urea" es un radical de la fórmula:  $-N(\text{alquil})C(O)N(R^{\#})_2$ ,  $-N(\text{alquil})C(O)NH(R^{\#})$ ,  $-N(\text{alquil})C(O)NH_2$ ,  $-NHC(O)N(R^{\#})_2$ ,  $-NHC(O)NH(R^{\#})$ , o  $-NH(CO)NHR^{\#}$ , donde cada alquilo y  $R^{\#}$  son, de forma independiente, como se han definido anteriormente.

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

Como se usa en esta invención, el término "Compuesto de Diaminopirimidilo" se refiere a compuestos de fórmula (I), así como a otras realizaciones proporcionadas en esta invención. En una realización, un "Compuesto de Diaminopirimidilo" es un compuesto expuesto en las Tablas 1 o 2. El término "Compuesto de Diaminopirimidilo" incluye sales, tautómeros, isotopólogos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en esta invención.

Como se utiliza en esta invención, el término "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 base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas obtenidas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas obtenidas de lisina,  $N,N'$ -dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina ( $N$ -metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, 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  $p$ -toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y metansulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen, por lo tanto, sales de hidrócloruro y mesilato. Otros son muy conocidos en la técnica, ver por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

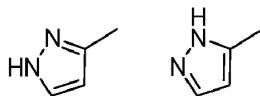
Tal y como se usa en esta invención y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un Compuesto de Diaminopirimidilo que se encuentra sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral carecerá sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales carecerá sustancialmente de los otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95% en peso

de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de otros estereoisómeros del compuesto. Los Compuestos de Diaminopirimidilo pueden tener centros quirales y pueden producirse como racematos, enantiómeros individuales o diastereómeros, y mezclas de los mismos. Todas dichas formas isoméricas se encuentran incluidas en las realizaciones descritas en esta invención, incluyendo las mezclas de las mismas.

El uso de formas estereoméricamente puras de dichos Compuestos de Diaminopirimidilo, así como el uso de mezclas de esas formas, se encuentra comprendido en las realizaciones descritas en esta invención. Por ejemplo, pueden utilizarse mezclas que comprendan cantidades iguales o dispares de los enantiómeros de un Compuesto de Diaminopirimidilo particular en los procedimientos y las composiciones descritos en esta invención. Estos isómeros pueden resolverse o sintetizarse de manera asimétrica mediante el uso de técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Ver, *p.ej.*, Jacques, J., y col., *Enantiomers, Racemates y Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., y col., *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 Diaminopirimidilo 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 Diaminopirimidilo se aíslan como el isómero E o Z. En otras realizaciones, los Compuestos de Diaminopirimidilo son una mezcla de isómeros E y Z.

"Tautómeros" se refiere a las 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 diferir dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o se encuentra en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden presentar las siguientes formas isoméricas, que se refieren como tautómeros de los demás:



Como comprenderá fácilmente el experto en la materia, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden presentar tautomerismo y todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

También debería indicarse que los Compuestos de Diaminopirimidilo pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ), azufre-35 ( $^{35}\text{S}$ ), o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), o pueden enriquecerse isotópicamente, tales como con deuterio ( $^2\text{H}$ ), carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ), o nitrógeno-15 ( $^{15}\text{N}$ ). Tal y como se usa en esta invención, un "isotópologo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. La expresión "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" también puede referirse 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 para un átomo dado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer y la inflamación, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayos de unión y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes in vivo. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los Compuestos de Diaminopirimidilo como se describen en esta invención, ya sean radioactivas o no, se encuentren comprendidas dentro del alcance de las realizaciones proporcionadas en esta invención. En algunos ejemplos, se proporcionan isotópologos de los Compuestos de Diaminopirimidilo, por ejemplo, los isotópologos son Compuestos de Diaminopirimidilo enriquecidos con deuterio, carbono-13 o nitrógeno-15.

Se entiende que, independientemente de la selección de sustituyentes para cada una de las composiciones estereoméricas o isotópicas L, X, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>, cada Compuesto de Diaminopirimidilo al que se hace referencia en esta invención se puede proporcionar en forma de cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables discutidas en esta invención. Igualmente, se entiende que la composición isotópica puede variar independientemente de la composición estereomérica de cada Compuesto de Diaminopirimidilo mencionado en esta invención. Además, la composición isotópica, aunque está restringida a aquellos elementos presentes en el respectivo Compuesto de Diaminopirimidilo o una sal del mismo, puede variar independientemente de la selección de sustituyentes para cada uno de L, X, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> o de la selección de la sal farmacéuticamente aceptable del respectivo Compuesto de

Diaminopirimidilo.

Cabe destacar que, de haber una discrepancia entre una estructura ilustrada y un nombre otorgado a esa estructura, la estructura ilustrada debe tener más peso.

Como se usa en esta invención, "inhibir" e "inhibición" significa que una respuesta especificada de una actividad designada (por ejemplo, actividad de quinasa o fosforilación) se reduce comparativamente en presencia de un Compuesto de Diaminopirimidilo. La inhibición de la actividad de la quinasa, por ejemplo, la actividad de PKC-theta, puede determinarse mediante los ensayos bioquímicos descritos en esta invención.

Como se usa en esta invención, "selectivo" o "selectivamente" significa tener una preferencia de actividad para una diana específica, por ejemplo, una quinasa como PKC-theta, sobre otras dianas, por ejemplo, una quinasa como PKC-delta y/o PKC-eta, que puede cuantificarse en base a ensayos que demuestran la actividad de la quinasa, tales ensayos bioquímicos revelaron herina. La selectividad de un Compuesto de Diaminopirimidilo se determina a partir de una comparación de su IC<sub>50</sub> (o EC<sub>50</sub> o ED<sub>50</sub> si se usa un ensayo de organismo) en las dianas relevantes. Por ejemplo, un Compuesto de Diaminopirimidilo que tiene una IC<sub>50</sub> de 50 nM para PKC-delta y una IC<sub>50</sub> de 10 nM para PKC-theta tiene una relación de selectividad para PKC-delta sobre PKC-theta de 5 : 1, o es 5 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta. En algunas realizaciones, los Compuestos de Diaminopirimidilo son aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 150 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 250 veces, aproximadamente 300 veces, o aproximadamente 500 veces selectivos para PKC-theta sobre PKC-delta. En otras, los Compuestos de Diaminopirimidilo son aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, aproximadamente 150 veces, aproximadamente 200 veces, aproximadamente 250 veces, aproximadamente 300 veces, o aproximadamente 500 veces selectivos para PKC-theta sobre PKC-delta y PKC-eta.

Se ha informado el papel de PKC-theta en trastornos. Por ejemplo, los trastornos mediados por PKC-theta incluyen psoriasis (Skvara y col., J Clin Invest. 2008;118(9):3151-3159), Distrofia muscular de Duchenne (Madaro y col, PLoS One 2012;7(2):c31515), artritis reumatoide (Healy y col., J Immunol. 2006;177(3):1886-1893; Zanin-Zhorov y col., Science 2010; 328(5976):372-726), Diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina (Kim y col., J Clin Invest. 2004;114(6):823-7), miastenia gravis (Miles y Wagner, J Neurosci Res. 2003; 71(2):188-195), esclerosis múltiple (Salek-Ardakani y col., J Immunol. 2005;175(11):7635-41) y colitis ((Zanin-Zhorov y col., Science 2010; 328(5976):372-726)

"Tratamiento" como se usa en esta invención, significa un alivio, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección, o ralentización o detener una mayor progresión o 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 mediado por PKC-theta, como, por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante de órganos, psoriasis, distrofia muscular de Duchenne, artritis reumatoide, diabetes, resistencia a la insulina, miastenia gravis, esclerosis múltiple, colitis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica, síndrome de Sjogren, asma o lupus. En algunas realizaciones, "tratar" significa un alivio, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección, por ejemplo, un trastorno mediado por PKC-theta, tal como, por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante de órganos, psoriasis, distrofia muscular de Duchenne, artritis reumatoide, diabetes, resistencia a la insulina, miastenia gravis, esclerosis múltiple, colitis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica, síndrome de Sjogren, asma o lupus, o una ralentización o detención de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas. En otra realización, "tratar" significa aliviar, total o parcialmente, un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas asociados con una afección, tratable o prevenible mediante la inhibición de PKC-theta. En otra realización, "tratar" significa aliviar, total o parcialmente, un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas asociados con una afección, tratable o prevenible mediante la inhibición de PKC-theta selectivamente sobre PKC-delta. En otra realización, "tratar" significa aliviar, total o parcialmente, un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas asociados con una afección, tratable o prevenible mediante la inhibición de PKC-theta selectivamente sobre PKC-delta y/o PKC-eta.

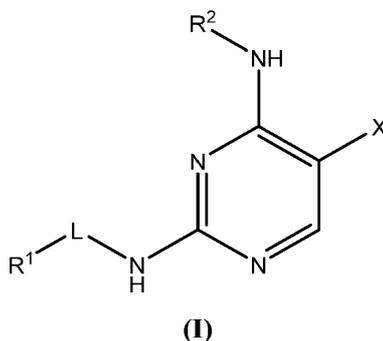
"Prevenir", como se usa en esta invención, significa un procedimiento para retrasar y/o excluir la aparición, recurrencia o propagación, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección; impedir que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección. En una realización, el trastorno es un trastorno mediado por PKC-theta, como, por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante de órganos, psoriasis, distrofia muscular de Duchenne, artritis reumatoide, diabetes, resistencia a la insulina, miastenia gravis, esclerosis múltiple, colitis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica, síndrome de Sjogren, asma o lupus, según descritas en esta invención, o síntomas de las mismas.

El término "cantidad efectiva" en relación con un Compuesto de Diaminopirimidilo significa una cantidad capaz de tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección, o síntomas del mismo, descritos en esta invención.

5 El término "sujeto" incluye un animal, que incluye, pero no se limita a, un animal tal como una vaca, un mono, un caballo, una oveja, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo o una cobaya, en una realización, un mamífero, en otra realización un humano, en otra realización una célula de cualquiera de los animales anteriores. En una realización, un sujeto es un animal no humano, en otra realización, un mamífero no humano. En una realización, un sujeto es un ser humano que tiene o tiene riesgo de tener trastornos fibróticos hepáticos o diabetes o síndrome metabólico que conduce a trastornos fibróticos hepáticos, o una afección, tratable o prevenible mediante la inhibición de una quinasa, por ejemplo PKC-theta, o un síntoma de los mismos.

#### COMPUESTOS DE DIAMINOPIRIMIDILO

15 En esta invención se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



una sal, un tautómero, un isotópologo o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

20 X es CN o CF<sub>3</sub>;  
L es (C<sub>1-4</sub> alquilo);  
R<sup>1</sup> es heteroalquilo sustituido o no sustituido; y  
R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido.

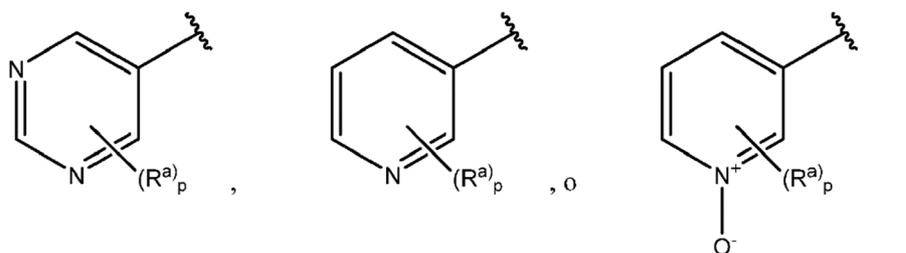
25 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN. En otras, X es CF<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), L es CH<sub>2</sub>. En otras, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. En otras más, L es CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

30 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN y L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo). En otras, X es CF<sub>3</sub> y L es CH<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> alquilo). En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN y L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo). En otras, X es CF<sub>3</sub> y L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo). En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN y L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo). En otras, X es CF<sub>3</sub> y L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo). En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN y L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo). En otras, X es CF<sub>3</sub> y L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo).

35 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo) y R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido.

- En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido.
- En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>2</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), X es CN, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido. En otras, X es CF<sub>3</sub>, L es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (C<sub>4</sub> alquilo), R<sup>1</sup> es heteroarilo no sustituido y R<sup>2</sup> es cicloalquilo no sustituido.
- En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> es a sustituido o no sustituido piridilo, piridilo-1-óxido, o pirimidilo. En algunas de tales realizaciones, R<sup>1</sup> está sustituido con uno o más halógenos, -OR<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, o arilo, donde R<sup>3</sup> es H, C<sub>1-6</sub> alquilo, o arilo. En algunas de tales realizaciones, R<sup>1</sup> es sustituido con uno o más halógenos, -OR<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, o arilo, donde cada R<sup>3</sup> es independientemente H, C<sub>1-6</sub> alquilo, o arilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> está sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, fenilo, naftilo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)F, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, u -O-fenilo. Por ejemplo, R<sup>1</sup> está sustituido con uno o más F, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, u -O-fenilo.
- En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es un pirazinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un piridilo, piridilo-1-óxido, pirimidilo o pirazinilo sustituido o no sustituido. En algunas de tales realizaciones, R<sup>1</sup> está sustituido con uno o más Cl, o -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En otras de tales realizaciones, R<sup>1</sup> está sustituido con uno o más F, Cl, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, u -O-fenilo.
- En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> se selecciona de

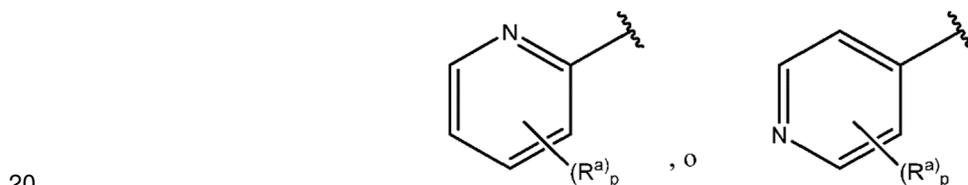


5 donde  $R^a$  se selecciona de halógeno,  $-OR^3$ ,  $C_{1-4}$  alquilo o arilo, donde  $R^3$  es H,  $C_{1-6}$  alquilo o arilo; y p es 0-3. En otras realizaciones,  $R^a$  es seleccionado de halógeno,  $-OR^3$ ,  $C_{1-4}$  alquilo, arilo, donde cada  $R^3$  es independientemente H,  $C_{1-6}$  alquilo, o arilo; y p es 0-3.

10 En algunas de tales realizaciones,  $R^a$  es seleccionado de entre F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, fenilo, naftilo,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHFCH_3$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-C(CH_3)_2F$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCH_2CHF_2$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCH_2CH(CH_3)F$ ,  $-OCH_2C(CH_3)_2F$ ,  $-OCH_2C(CH_3)F_2$ ,  $-OCH_2CH_2CF_3$ , o -O-fenilo. Por ejemplo,  $R^a$  es seleccionado de entre F, metilo, etilo, isopropilo, fenilo,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-C(CH_3)_2F$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCH_2CHF_2$ ,  $-OCH_2C(CH_3)F_2$ ,  $-OCH_2CH_2CF_3$ , o -O-fenilo.

15 En algunas otras realizaciones de compuestos de fórmula (I),  $R^a$  se selecciona de Cl, o  $-OCH_2CF_3$ . En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I),  $R^a$  es seleccionado de entre F, Cl, metilo, etilo, isopropilo, fenilo,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-C(CH_3)_2F$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCH_2CHF_2$ ,  $-OCH_2C(CH_3)F_2$ ,  $-OCH_2CH_2CF_3$ , o -O-fenilo.

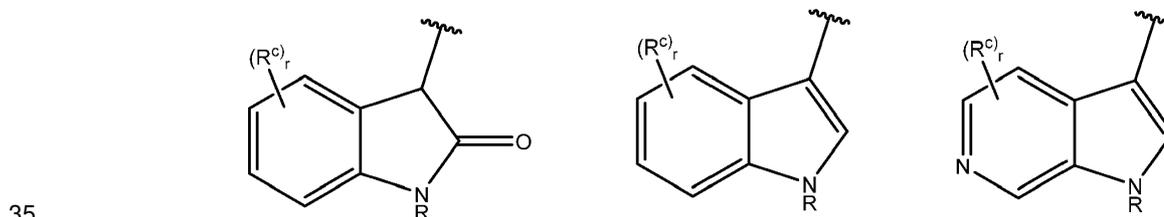
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I),  $R^1$  es seleccionado de entre

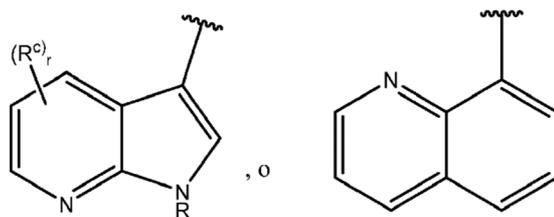


20 donde  $R^a$  es seleccionado de halógeno,  $-OR^3$ ,  $C_{1-4}$  alquilo sustituido o no sustituido, o arilo, donde cada  $R^3$  es independientemente H,  $C_{1-6}$  alquilo, o arilo; y p es 0-3. Por ejemplo,  $R^a$  es seleccionado de entre F, metilo, etilo, isopropilo, fenilo,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-C(CH_3)_2F$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCH_2CHF_2$ ,  $-OCH_2C(CH_3)F_2$ ,  $-OCH_2CH_2CF_3$ , o -O-fenilo. Por ejemplo,  $R^a$  se selecciona de entre metilo,  $-CF_3$ , o  $-OCH_2CH_3$ .

30 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I),  $R^1$  es un indolilo, indolinonilo, benzoxazolilo, pirrolopiridilo, indazolilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolonoilo o quinolilo sustituido o no sustituido. En algunas de tales realizaciones,  $R^1$  es sustituido con uno o más halógenos, CN,  $-OR^3$ ,  $C_{1-4}$  alquilo, o arilo, donde cada  $R^3$  es independientemente H,  $C_{1-6}$  alquilo, o arilo. En algunas de tales realizaciones,  $R^1$  es sustituido con uno o más F, Cl, CN, metilo, etilo,  $-CH_2SO_2NHCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , o  $OCF_3$ .

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I),  $R^1$  es seleccionado de entre

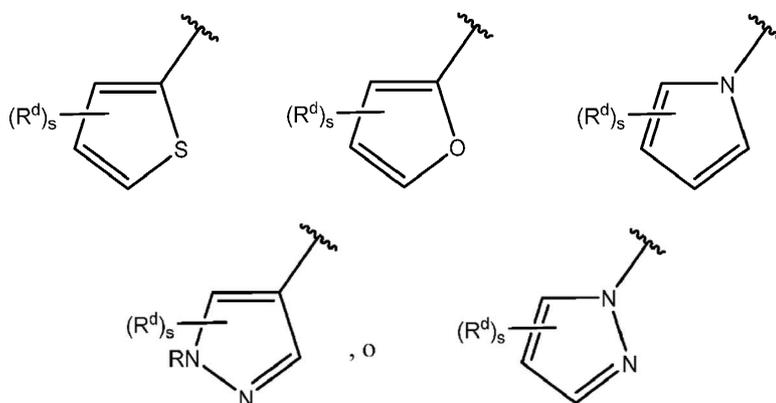




5 donde  $R^c$  es seleccionado de halógeno, CN,  $-OR^3$ ,  $C_{1-4}$  alquilo, o arilo, donde cada  $R^3$  es independientemente H,  $C_{1-6}$  alquilo, o arilo; R es H o  $C_{1-4}$  alquilo; y r es 0-3. Por ejemplo,  $R^c$  se selecciona de F, Cl, CN, metilo, etilo,  $-CH_2SO_2NHCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , u  $-OCF_3$ .

10 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I),  $R^1$  es un furanilo, pirrolilo, tiofenilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, o triazolilo sustituido o no sustituido. En algunas de tales realizaciones,  $R^1$  es sustituido con uno o más halógenos, CN,  $-OR^3$ ,  $C_{1-4}$  alquilo, o arilo, donde cada  $R^3$  es independientemente H,  $C_{1-6}$  alquilo, o arilo. En algunas de tales realizaciones,  $R^1$  es sustituido con uno o más CN, metilo, etilo,  $-CF_3$ , o  $-CH_2OCH_3$ .

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I),  $R^1$  es seleccionado de entre

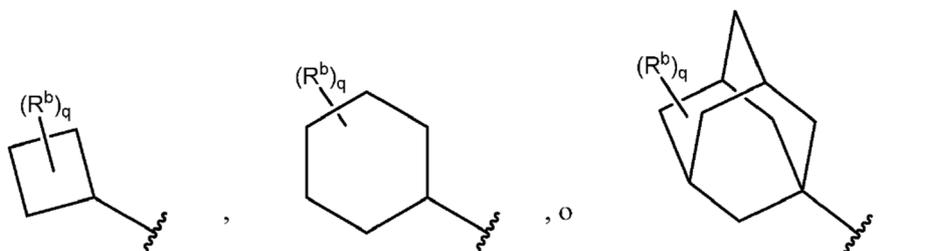


15 20 donde  $R^d$  es seleccionado de halógeno, CN,  $-OR^3$ ,  $C_{1-4}$  alquilo, o arilo, donde cada  $R^3$  es independientemente H,  $C_{1-6}$  alquilo, o arilo; R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo; y s es 0-3. Por ejemplo,  $R^c$  es seleccionado de entre CN, metilo, etilo,  $-CF_3$ , o  $-CH_2OCH_3$ .

25 En algunas realizaciones,  $R^1$  es un piridilo, piridilo-1-óxido, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, indolinonilo, benzoxazolilo, pirrolopiridilo, indazolilo, bencimidazolilo, dihidrobenzimidazonilo, quinolilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo o triazolilo sustituido o no sustituido. En algunas de tales realizaciones,  $R^1$  es sustituido con uno o más halógenos, CN,  $-OR^3$ ,  $C_{1-4}$  alquilo, o arilo, donde cada  $R^3$  es independientemente H,  $C_{1-6}$  alquilo, o arilo. En algunas de tales realizaciones,  $R^1$  es sustituido con uno o más F, Cl, CN, metilo, etilo, isopropilo, fenilo,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-C(CH_3)_2F$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2SO_2NHCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH(CH_3)_2$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCH_2CHF_2$ ,  $-OCH_2C(CH_3)_2F_2$ ,  $-OCH_2CH_2CF_3$ , u  $-O$ -fenilo.

30 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I),  $R^2$  es  $C_{3-12}$  cicloalquilo sustituido o no sustituido. Por ejemplo,  $R^2$  es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo sustituido o no sustituido. En algunas de tales realizaciones,  $R^2$  es sustituido con uno o más  $C_{1-4}$  alquilo,  $-OR^4$ , o  $-C(=O)NR_2$ , donde  $R^4$  es H o  $C_{1-6}$  alquilo, y cada R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo. En otras tales realizaciones,  $R^2$  es sustituido con uno o más  $C_{1-4}$  alquilo,  $-OR^4$ , o  $-C(=O)NR_2$ , donde cada  $R^4$  es independientemente H o  $C_{1-6}$  alquilo, y cada R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo. En otras,  $R^2$  está sustituido con uno o más metilo, etilo, propilo, isopropilo,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ , o  $-C(=O)N(CH_3)_2$ . Por ejemplo,  $R^2$  está sustituido con uno o más metilo,  $-CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , o  $-C(=O)NHCH_3$ .

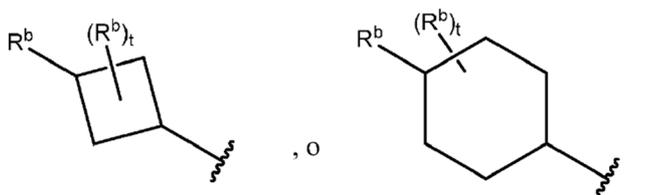
40 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I),  $R^2$  es seleccionado de entre



5 donde  $R^b$  es seleccionado de entre  $C_{1-4}$  alquilo,  $-OR^4$ , o  $-C(=O)NR_2$ , donde  $R^4$  es H o  $C_{1-6}$  alquilo, cada R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo, y q es 0-6. En otras realizaciones,  $R^b$  es seleccionado de entre  $C_{1-4}$  alquilo,  $-OR^4$ , o  $-C(=O)NR_2$ , donde cada  $R^4$  es independientemente H o  $C_{1-6}$  alquilo, cada R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo, y q es 0-6.

10 En algunas de tales realizaciones,  $R^b$  es seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ , o  $-C(=O)N(CH_3)_2$ , y q es 1-5. En otros,  $R^b$  se selecciona de metilo,  $-CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , o  $-C(=O)NHCH_3$ , y q es 1-5. En algunas de tales realizaciones,  $R^b$  se selecciona de triazolilo,  $-C(=O)NH_2$ , o  $-C(=O)N(CH_3)_2$ . En otras,  $R^b$  es seleccionado de entre metilo, triazolilo,  $-CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ , o  $-C(=O)N(CH_3)_2$ .

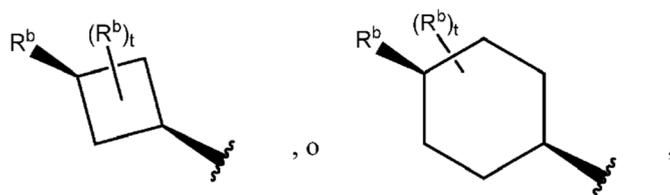
15 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I),  $R^2$  es seleccionado de entre



20 donde  $R^b$  es seleccionado de entre  $C_{1-4}$  alquilo,  $-OR^4$ , o  $-C(=O)NR_2$ , donde  $R^4$  es H o  $C_{1-6}$  alquilo, cada R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo, y t es 0-5. En otras realizaciones, donde  $R^b$  es seleccionado de entre  $C_{1-4}$  alquilo,  $-OR^4$ , o  $-C(=O)NR_2$ , donde cada  $R^4$  es independientemente H o  $C_{1-6}$  alquilo, cada R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo, y t es 0-5.

25 En algunas de tales realizaciones,  $R^b$  es seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ , o  $-C(=O)N(CH_3)_2$ , y t es 0-4. En otras,  $R^b$  es seleccionado de entre metilo,  $-CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , o  $-C(=O)NHCH_3$ , y t es 0-4.

En algunas otras realizaciones de compuestos de fórmula (I),  $R^2$  es seleccionado de entre



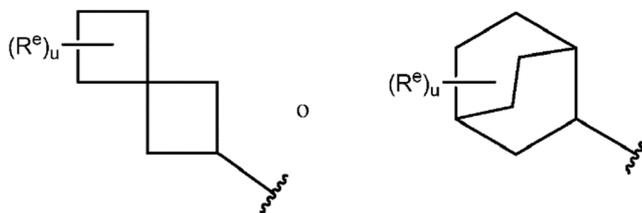
30 donde  $R^b$  es seleccionado de entre  $C_{1-4}$  alquilo,  $-OR^4$ , o  $-C(=O)NR_2$ , donde  $R^4$  es H o  $C_{1-6}$  alquilo, cada R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo, y t es 0-5. En otras realizaciones,  $R^b$  es seleccionado de entre  $C_{1-4}$  alquilo,  $-OR^4$ , o  $-C(=O)NR_2$ , donde cada  $R^4$  es independientemente H o  $C_{1-6}$  alquilo, cada R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo, y t es 0-5.

35 En algunas de tales realizaciones,  $R^b$  es seleccionado de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ , o  $-C(=O)N(CH_3)_2$ , y t es 0-4. En otras,  $R^b$  es seleccionado de entre metilo,  $-CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , o  $-C(=O)NHCH_3$ , y t es 0-4.

40 En otras realizaciones,  $R^b$  es seleccionado de entre triazolilo,  $C_{1-4}$  alquilo,  $-OR^4$ ,  $-C(=O)NR_2$ , donde cada  $R^4$  es independientemente H o  $C_{1-6}$  alquilo, y cada R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo, y t es 0-5. Por ejemplo,  $R^b$  es seleccionado de entre triazolilo,  $-C(=O)NH_2$ , o  $-C(=O)N(CH_3)_2$ . En otras,  $R^b$  es seleccionado de entre metilo, triazolilo,

-CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, o -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

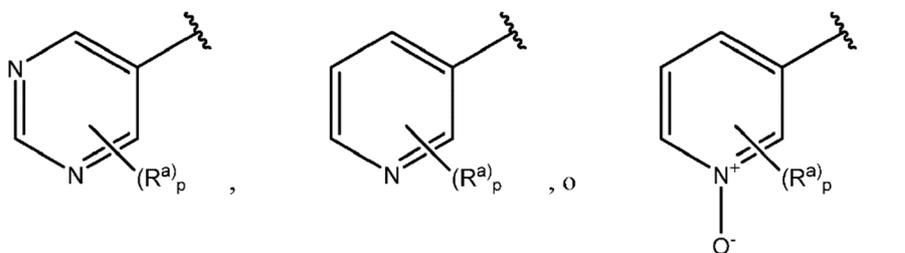
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I), R<sup>2</sup> es seleccionado de entre



donde R<sup>e</sup> es seleccionado de entre C<sub>1-4</sub> alquilo, -OR<sup>4</sup>, o -C(=O)NR<sub>2</sub>, donde cada R<sup>4</sup> es independientemente H o C<sub>1-6</sub> alquilo, cada R es independientemente H o C<sub>1-4</sub> alquilo, y u es 0-4. Por ejemplo, R<sup>e</sup> es seleccionado de entre metilo u -OH.

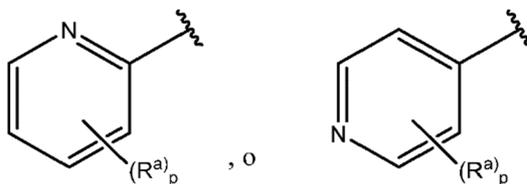
10

En algunas de tales realizaciones de R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> es seleccionado de entre



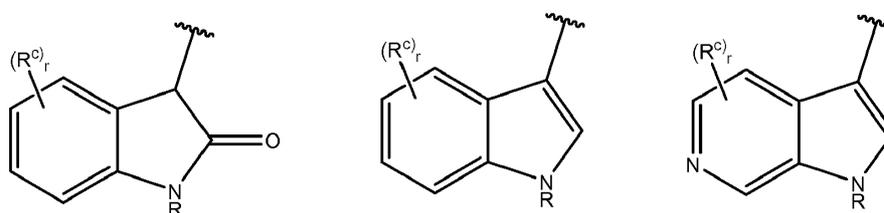
15 donde R<sup>a</sup> es seleccionado de halógeno, -OR<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, o arilo, donde R<sup>3</sup> es H, C<sub>1-6</sub> alquilo, o arilo; y p es 0-3. En otras realizaciones, R<sup>a</sup> es seleccionado de halógeno, -OR<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, o arilo, donde cada R<sup>3</sup> es independientemente H, C<sub>1-6</sub> alquilo, o arilo; y p es 0-3.

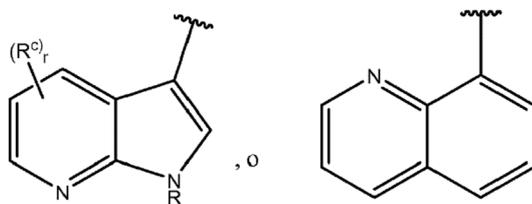
20 En otras tales realizaciones de R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> es seleccionado de entre



25 donde R<sup>a</sup> es seleccionado de halógeno, -OR<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, o arilo, donde cada R<sup>3</sup> es independientemente H, C<sub>1-6</sub> alquilo, o arilo; y p es 0-3.

En aun otra tal realización de R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> es seleccionado de entre

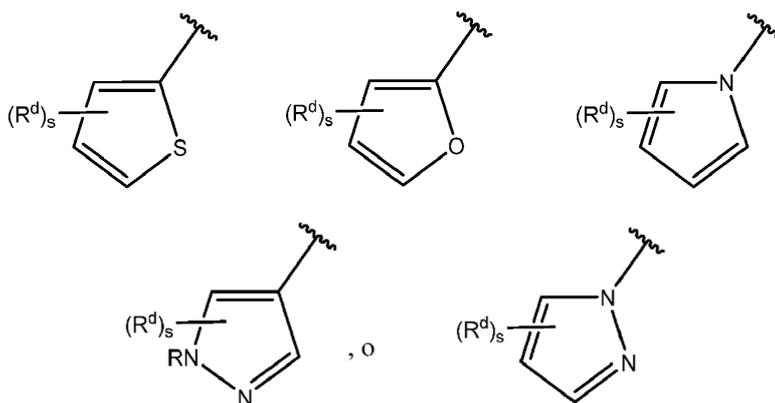




donde  $R^c$  es seleccionado de halógeno, CN,  $-OR^3$ ,  $C_{1-4}$  alquilo, o arilo, donde cada  $R^3$  es independientemente H,  $C_{1-6}$  alquilo, o arilo; R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo; y r es 0-3.

5

En aun otra tal realización de  $R^2$ ,  $R^1$  es seleccionado de entre



10

donde  $R^d$  es seleccionado de halógeno, CN,  $-OR^3$ ,  $C_{1-4}$  alquilo, o arilo, donde cada  $R^3$  es independientemente H,  $C_{1-6}$  alquilo, o arilo; R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo; y s es 0-3.

15 Otras realizaciones proporcionadas en esta invención incluyen combinaciones de una o más de las realizaciones particulares expuestas anteriormente.

Compuestos representativos de fórmula (I) se exponen en la Tabla 1.

20 En otras realizaciones, el Compuestos de Diaminopirimidilo se selecciona de la Tabla 2.

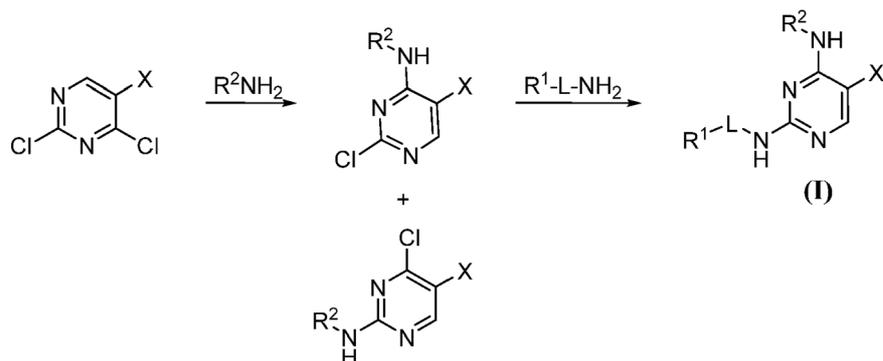
Los Compuestos de Diaminopirimidilo expuestos en la Tabla 1 y la Tabla 2 se probaron en los ensayos de PKC descritos en esta invención y se descubrió que tenían actividad como inhibidores de PKC-theta. En una realización, el Compuesto de Diaminopirimidilo es un compuesto como se describe en esta invención, donde el compuesto a una concentración de  $10 \mu M$  inhibe PKC-theta en al menos aproximadamente 50% o más. En realización, el Compuesto de Diaminopirimidilo es un compuesto como se describe en esta invención, donde el compuesto a una concentración de 100 nM inhibe PKC-theta en al menos aproximadamente 50% o más. En algunas de tales realizaciones, el Compuesto de Diaminopirimidilo es al menos 5 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta. En algunas de tales realizaciones, el Compuesto de Diaminopirimidilo es al menos 20 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta. En algunas de tales realizaciones, el Compuesto de Diaminopirimidilo es al menos 100 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta. En algunas de tales realizaciones, el Compuesto de Diaminopirimidilo es más de 100 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta. En otras, el Compuesto de Diaminopirimidilo es al menos 20 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta y PKC-eta. En otras, el Compuesto de Diaminopirimidilo es al menos 100 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta y PKC-eta.

35

#### PROCEDIMIENTOS PARA HACER COMPUESTOS DE DIAMINOPIRIMIDILO

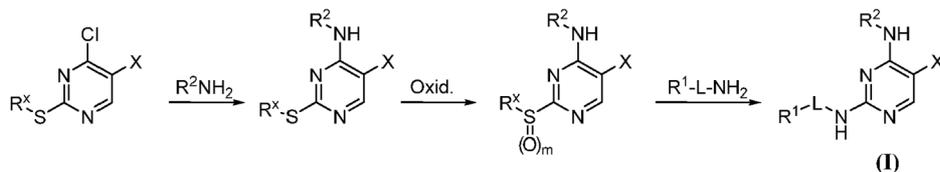
Los Compuestos de Diaminopirimidilo se pueden hacer usando síntesis orgánicas convencionales y materiales de partida disponibles comercialmente. A modo de ejemplo y no de limitación, Compuestos de Diaminopirimidilo de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en los Esquemas 1 y 2 mostrados a continuación, así como en los ejemplos expuestos en esta invención. Cabe señalar que un experto en la materia puede saber cómo modificar los procedimientos expuestos en los esquemas y ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados.

40



Esquema 1

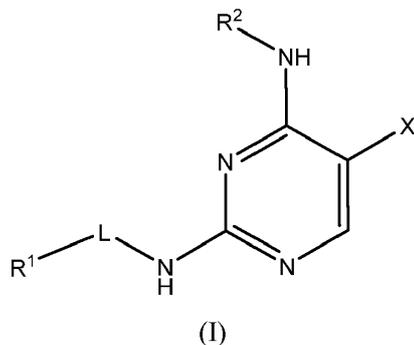
La síntesis de compuestos de fórmula (I), donde X, L, R¹ y R² son como se definen en esta invención, se muestra en el Esquema 1. El tratamiento del material de partida que contiene 2,4-dicloropirimidina con R²NH₂ en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF, THF, etanol, metanol o isopropanol) en presencia 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) proporciona la introducción de la cadena lateral R². Tratamiento posterior con R¹-L-NH₂ en un disolvente orgánico (por ejemplo, THF, etanol, NMP, DMF, DMSO, dioxano, 1-butanol, metanol o isopropanol) en presencia de una base (por ejemplo, DIEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, TEA, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o fosfato de potasio) a temperatura elevada (por ejemplo, 60°C a 80°C) proporciona compuestos de fórmula (I).



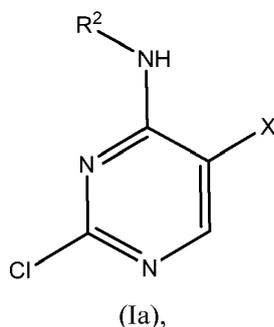
Esquema 2

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de 4-cloro-2-alquiltiopirimidina-carbonitrilo (donde Rˣ es un C₁-₂ alquilo), por tratamiento con R²NH₂ a temperatura ambiente o temperatura elevada (por ejemplo, 25°C a 70°C) en un disolvente orgánico (por ejemplo, etanol, 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 de la fracción alquiltio se logra mediante tratamiento en un disolvente orgánico (como, por ejemplo, THF, DCM, NMP, DMF o DMA) con un oxidante (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 ambiente o temperatura elevada (por ejemplo, 25°C - 110°C) con R¹-L-NH₂ en un solvente (como, por ejemplo, dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF, o n-butanol) en presencia de una base orgánica (como DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o N-metilmorfolina), para proporcionar los compuestos de fórmula (I), donde X es CN.

En esta invención se describen procedimientos para preparar un compuesto de fórmula (I):



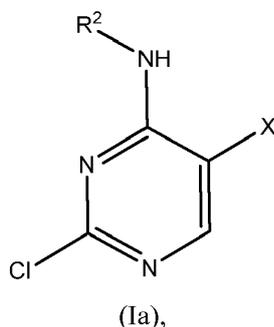
los procedimientos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (Ia)



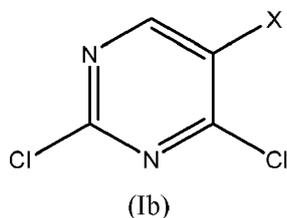
- 5 Con R<sup>1</sup>-L-NH<sub>2</sub>, en un disolvente orgánico, en presencia de una base, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I),  
 donde:  
 X es CN o CF<sub>3</sub>;  
 L es (C<sub>1-4</sub> alquilo);  
 R<sup>1</sup> es héteroalquilo sustituido o no sustituido; y  
 R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido.

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

20 Por ejemplo, los procedimientos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Ia):

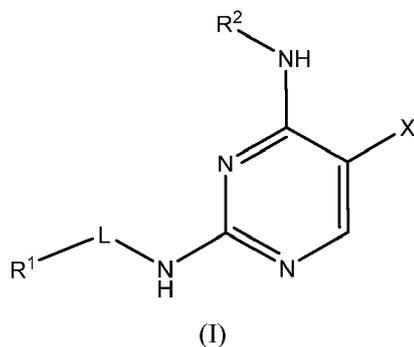


los procedimientos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (Ib)



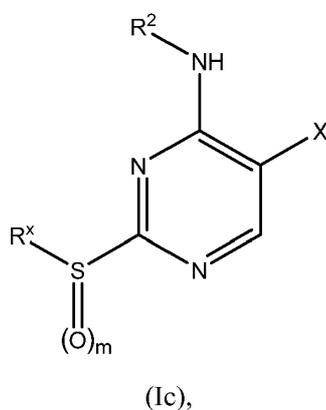
- 25 Con R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub>, en un disolvente orgánico, en presencia de una base, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ia).
- 30 Por ejemplo, el solvente es DMF, THF, etanol, metanol o isopropanol. Por ejemplo, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio o fosfato de potasio.

También se describen en esta invención procedimientos para preparar un compuesto de fórmula (I):



5

los procedimientos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (Ic)



10

Con R<sup>1</sup>-L-NH<sub>2</sub>, en un disolvente orgánico, en presencia de una base, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I),

donde:

X es CN o CF<sub>3</sub>;

L es (C<sub>1-4</sub> alquilo);

R<sup>1</sup> es héteroalquilo sustituido o no sustituido; y

R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido; R

15

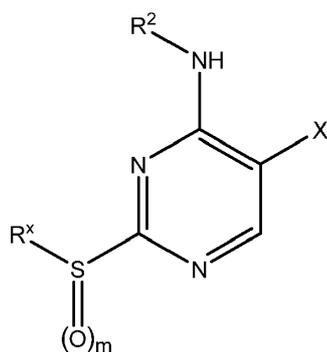
R<sup>x</sup> es un C<sub>1-2</sub> alquilo; y

m es 1 o 2.

20

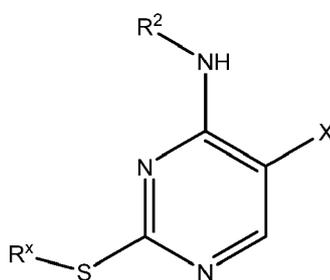
Por ejemplo, el solvente es dioxano, DMSO, NMP, DMF, THF o n-butanol. En otra, la base es DIEA, TEA, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o N-metilmorfolina. Por ejemplo, el contacto se realiza a temperatura ambiente o elevada, por ejemplo, de aproximadamente 25°C a aproximadamente 110°C.

Por ejemplo, los procedimientos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic),

los procedimientos comprenden oxidar un compuesto de fórmula (Id)



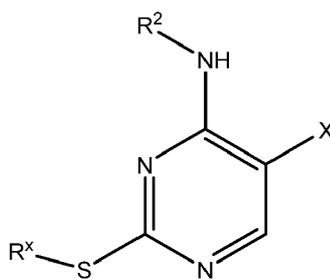
(Id)

5

En un disolvente, con un oxidante, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Ic).

10 Por ejemplo, el solvente es THF, DCM, NMP, DMF o DMA. Por ejemplo, el oxidante es mCPBA, oxona, peróxido de hidrógeno o 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina.

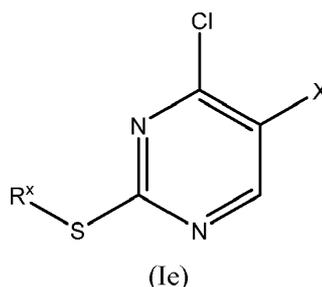
Por ejemplo, los procedimientos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (Id):



(Id),

15

los procedimientos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (Ie)



Con  $R^2NH_2$ , en un disolvente orgánico, en presencia de una base, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (Id).

Por ejemplo, el solvente es etanol, n-butanol, NMP, DMF, DMSO o dioxano. Por ejemplo, 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. Por ejemplo, el contacto se realiza a temperatura ambiente o elevada, por ejemplo, de aproximadamente 25°C a aproximadamente 70 °C.

#### COMPUESTOS PARA USO EN PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO

Los Compuestos de Diaminopirimidilo tienen utilidad como productos farmacéuticos para tratar, prevenir o mejorar afecciones en animales o humanos. Además, los Compuestos de Diaminopirimidilo son activos contra proteínas quinasas, particularmente PKC-theta. En consecuencia, en esta invención se describen muchos usos de los Compuestos de Diaminopirimidilo, incluyendo el tratamiento o prevención de aquellas enfermedades expuestas a continuación. Los procedimientos descritos en esta invención comprenden la administración de una cantidad efectiva de uno o más Compuestos de Diaminopirimidilo a un sujeto en necesidad de los mismos.

En un aspecto, se proporcionan en esta invención los compuestos para su uso en procedimientos para tratar o prevenir un trastorno mediado por PKC-theta, tal como, por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante de órganos, psoriasis, distrofia muscular de Duchenne, artritis reumatoide, diabetes, resistencia a la insulina, miastenia gravis, esclerosis múltiple, colitis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica, síndrome de Sjogren, asma o lupus, comprendiendo administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidilo.

En otro aspecto, en esta invención se proporcionan compuestos para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno mediado por PKC-theta, como, por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante de órganos, psoriasis, distrofia muscular de Duchenne, artritis reumatoide, diabetes, resistencia a la insulina, miastenia gravis, esclerosis múltiple, colitis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica, síndrome de Sjogren, asma o lupus.

En un aspecto, se proporcionan en esta invención compuestos para usar en procedimientos de inhibición de una quinasa en una célula que expresa dicha quinasa in vivo, ex vivo o in vitro, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidilo. En una realización, la quinasa es PKC-theta. En algunas realizaciones, el Compuesto de Diaminopirimidilo es selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta. En otras, el Compuesto de Diaminopirimidilo es selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta y PKC-eta.

En algunas de tales realizaciones, el Compuesto de Diaminopirimidilo es al menos 5 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta. En algunas de tales realizaciones, el Compuesto de Diaminopirimidilo es al menos 20 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta. En algunas de tales realizaciones, el Compuesto de Diaminopirimidilo es al menos 100 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta. En algunas de tales realizaciones, el Compuesto de Diaminopirimidilo es más de 100 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta. En otras, el Compuesto de Diaminopirimidilo es al menos 20 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta y PKC-eta. En otras, el Compuesto de Diaminopirimidilo es al menos 100 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta y PKC-eta.

Por ejemplo, el Compuesto de Diaminopirimidilo es un compuesto de la Tabla 1 o la Tabla 2.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Los Compuestos de Diaminopirimidilo pueden administrarse a un sujeto oralmente, tópicamente o parenteralmente en la forma convencional de preparaciones, tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, pastillas, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, ungüentos, geles, aerosoles,

soluciones y emulsiones. Las formulaciones adecuadas se pueden preparar por procedimientos comúnmente empleados usando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, como un excipiente (*por ejemplo*, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (*por ejemplo*, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrador (*por ejemplo*, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, 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 efectiva de los Compuestos de Diaminopirimidilo en la composición farmacéutica, puede encontrarse en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en una dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

La dosis de un Compuesto de Diaminopirimidilo que se va a administrar a un sujeto es bastante amplia y variable y puede estar sujeta al criterio de un profesional sanitario. En general, los Compuestos de Diaminopirimidilo pueden administrarse de una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto, pero la dosificación anterior puede variar adecuadamente dependiendo de la edad, el peso corporal y la afección médica del sujeto y el tipo de administración. En un ejemplo, la dosis es aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto, aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto o aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una realización, se administra una dosis por día. En cualquier caso, dado, la cantidad del Compuesto de Diaminopirimidilo que se administre 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 aproximadamente 0,01 - 10  $\mu$ M.

En otra realización, en esta invención se describen procedimientos de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, aproximadamente 3,75 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, aproximadamente 7,5 mg/día a aproximadamente 55 mg/día o aproximadamente 18 mg/día a aproximadamente 37 mg/día de un Compuesto de Diaminopirimidilo para un sujeto que lo necesite.

En otra realización, se proporcionan los compuestos para uso en procedimientos de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 800 mg/día o aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 800 mg/día de un Compuesto de Diaminopirimidilo a un sujeto que lo necesita. En una realización particular, los procedimientos descritos en esta invención comprenden la administración de 400 mg/día, 600 mg/día o 800 mg/día de un Compuesto de Diaminopirimidilo a un sujeto que lo necesita.

En otra realización, en esta invención se describen formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg, aproximadamente 35 mg y aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 125 mg y aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 250 mg y aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg del Compuesto de Diaminopirimidilo.

En una realización particular, descrita en esta invención se encuentra una formulación de dosificación unitaria que comprende aproximadamente 100 mg o 400 mg de un Compuesto de Diaminopirimidilo.

En otra realización, se describen en esta invención 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 Diaminopirimidilo.

Un Compuesto de Diaminopirimidilo puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces diariamente. En una realización particular, se administran dosis de 600 mg o menos como una dosis diaria y 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 Diaminopirimidilo puede administrarse oralmente por razones de conveniencia. En una realización, cuando se administra oralmente, el Compuesto de Diaminopirimidilo se administra con una comida y agua. En otra realización, el Compuesto de Diaminopirimidilo se dispersa en agua o zumo (*por ejemplo*, zumo de manzana o zumo de naranja) y se administra oralmente como una suspensión.

El Compuesto de Diaminopirimidilo también puede administrarse intradérmicamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, percutáneamente, intravenosamente, subcutáneamente, intranasalmente, epiduralmente, sublingualmente, intracerebralmente, intravaginalmente, transdérmicamente, rectalmente, mucosalmente, por inhalación, o tópicamente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a criterio del profesional sanitario y puede depender en parte del lugar de la afección médica.

En una realización, en esta invención se describen cápsulas que contienen un Compuesto de Diaminopirimidilo sin un portador, excipiente o vehículo adicional.

En otra realización, en esta invención se describen composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de Diaminopirimidilo y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, donde 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, pastillas, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un único comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido. En una realización, las disoluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tales como la sal hidrocloreto. En general, todas las composiciones se preparan según procedimientos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse mezclando un Compuesto de Diaminopirimidilo con un vehículo o diluyente adecuado y usarse la cantidad apropiada de la mezcla para rellenar cápsulas. Los vehículos y diluyentes habituales incluyen, pero no están limitados a, sustancias en polvo inertes tales como almidón de muchas clases diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares.

Los comprimidos pueden prepararse por compresión directa, por granulación húmeda, o por granulación seca. Sus formulaciones incorporan habitualmente diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. También son útiles los derivados de celulosa en polvo. 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, incluyendo goma arábiga, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidina y similares. También pueden servir como aglutinantes el polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.

Podría ser necesario un lubricante en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y punzones se peguen en el troquel. El lubricante puede elegirse de sólidos deslizantes tales como talco, estearato de magnesio y de 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. Incluye almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, pueden usarse almidones de maíz y de patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetil celulosa, por ejemplo, así como lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar como un sabor y sellante, o con agentes protectores que forman una película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también pueden formularse como comprimidos masticables, por ejemplo, usando sustancias tales como manitol en la formulación.

Cuando se desea administrar un Compuesto de Diaminopirimidilo como un supositorio, pueden usarse las bases típicas. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se puede modificar por la adición de ceras para elevar su punto de fusión ligeramente. Se usan ampliamente las bases de supositorio miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

El efecto del Compuesto de Diaminopirimidilo puede retrasarse o prolongarse mediante la formulación apropiada. Por ejemplo, puede prepararse un gránulo lentamente soluble del Compuesto de Diaminopirimidilo e incorporarse en una tableta o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye mezclar gránulos con varias tasas de disolución diferentes y rellenar cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción duradera, disolviendo o suspendiendo el Compuesto de Diaminopirimidilo en aceite o vehículos emulsionados que le permiten dispersarse lentamente en el suero.

## EJEMPLOS

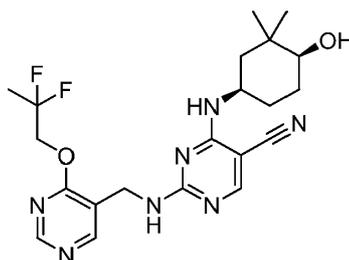
5 Los siguientes ejemplos se proporcionan a título de ilustración, no de limitación. Los compuestos se nombran utilizando la herramienta de generación automática de nombres provista en Chemdraw Ultra 9.0 (Cambridgesoft), que genera nombres sistemáticos para estructuras químicas, con soporte para las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para estereoquímica. Un experto en la materia puede modificar los procedimientos establecidos en los ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados, por ejemplo, los compuestos enumerados en las Tablas 1 y 2.

10 Abreviaturas utilizadas:

BOC <sub>2</sub> O	Di- <i>terc</i> -butilo dicarbonato
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	Etil-(N',N'-dimetilamino)propilcarbodiimida clorhidrato
ESI	Ionización por electrospray
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HTRF	Fluorescencia homogénea resuelta en tiempo
LCMS	Cromatografía líquida con espectrometría de masas
mCPBA	Ácido metacloroperoxibenzoico
MeOH	Metanol
MS	Espectrometría de masas
NMP	N-metilpirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
TBTU	O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metiluronio tetrafluoroborato
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina

## SÍNTESIS DE COMPUESTOS

15 **Ejemplo 1:** 2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo



5 A. **7,7-Dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona.** A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (1,0 equiv.) En THF anhidro (0,6 M) se añadió hidruro de sodio (2,0 equiv, 60% en aceite mineral) a 0°C bajo nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, se añadió yodometano (2,5 equiv.). La reacción se agitó a 10°C durante la noche. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1) mostró que la reacción se completó. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el 7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (40% de rendimiento) como aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3,99 (s, 4H), 2,55-2,58 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,16 (s, 6H).

15 B. **7,7-Dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol.** A una solución de 7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (1,0 equiv.) en MeOH (0,5 M) se añadió borohidruro de sodio (1,0 equiv.) lentamente a 0°C bajo nitrógeno, y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1) mostró que la reacción se completó. Se añadió agua y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar 7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (99 % rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3,85-3,94 (m, 4H), 3,37-3,40 (m, 1H), 1,41-1,81 (m, 7H), 0,97 (s, 6H).

25 C. **4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexanona.** Una solución de 7,7-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1,0 equiv.) en solución acuosa de ácido clorhídrico 2,0 N (3,7 equiv.) y MeOH (0,9 M) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1) mostró que la reacción se completó. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo resultante se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar 4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexanona (88% de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3,69-3,71 (m, 1H), 2,42-2,45 (m, 2H), 2,09 a 2,25 (m, 1H), 2,04 a 2,08 (m, 4H), 1,91-1,95 (m, 1H), 0,98 (s, 6H)

30 D. **(E) -4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexanona oxima.** La mezcla de 4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexanona (1,0 equiv.), hidrocloreuro de hidroxilamina (2,0 equiv.) y bicarbonato de sodio (2,5 equiv.) en MeOH (0,7 M) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) para proporcionar la (E)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexanona oxima bruta (rendimiento del 96%) como aceite incoloro.

35 E. **4-amino-2,2-dimetilciclohexanol.** A una solución de (E) -4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexanona oxima (1,0 equiv.) en MeOH (0,8 M) se le añadió Raney-Ni (10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. TLC (DCM: MeOH = 10: 1) mostró que se había completado la reacción. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado *al vacío* para dar 4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (rendimiento 92%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación posterior.

45 F. **Bencil (4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)carbamato.** A una mezcla de 4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,0 equiv.) en solución de carbonato de sodio 1,7 M (1,3 equiv.) y THF (1,3 M) se añadió clorofornato de bencilo (1,5 equiv.) lentamente a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. TLC (Diclorometano: MeOH = 10: 1) mostró que se había completado la reacción. Se filtró la mezcla y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar un producto racémico bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 20: 1) para proporcionar bencil (4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil) carbamato (110 g, 49,4 %) como aceite incoloro.

50 G. **Bencil 4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)carbamato.** La mezcla racémica (1,0 equiv.) se separó por cromatografía

de fluido supercrítico quiral (Instrumento: Thar 200 preparativo SFC, columna: ChiralPak AD-10  $\mu\text{m}$ , 300  $\times$  50 mm ID, fase móvil: A:  $\text{CO}_2$  y 40% B: etanol (0,1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), velocidad de flujo: 240 mL /min, contrapresión: 100 bar, temperatura de la columna: 38°C, longitud de onda: 210 nm, tiempo de ciclo:  $\sim$  4,0 min) se aisló el pico uno para proporcionar 1 isómero de bencilo 4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil) carbamato (22% de rendimiento)

**H. (1S, 4R)-4-Amino-2,2-dimetilciclohexanol.** Bencil-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexilcarbamato (pico 1) (1,0 equiv.) y paladio sobre carbono (10%) en MeOH (0,37 M) se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante la noche. TLC (DCM: MeOH = 10: 1) mostró que se había completado la reacción. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la evaporación de los disolventes a presión reducida proporcionó 4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (95% de rendimiento) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 3,70 (s, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,65-2,71 (m, 1H), 1,18-1,65 (m, 6H), 0,83 (m, 6H).

**I. 4-(((1S,4R)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) y DIEA (3,0 equiv) en THF (0,05 M) se le añadió 4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (pico 1, obtenido arriba) (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Después de completarse la reacción, se eliminó el solvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para producir el compuesto del título (82% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  293,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Los estudios de difracción de rayos X en cristal único se llevaron a cabo en un difractómetro CCD APEX-II Bruker Kappa equipado con radiación  $\text{Mo K}\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). Los cristales del compuesto sujeto se cultivaron mediante difusión de vapor de pentano en una solución de isopropanol. Se montó una placa incolora de 0,215  $\times$  0,183  $\times$  0,055 mm en un criolooop con aceite de paratona. Los datos se recogieron en una corriente de gas nitrógeno a 90 (2) K usando escaneos  $\phi$  y  $\omega$ . La distancia del cristal al detector fue de 60 mm y el tiempo de exposición fue de 5 segundos por cuadro utilizando un ancho de escaneo de 0,5°. La recolección de datos se completó en un 99,9% a 25,00° en  $\theta$ . Se recolectó un total de 45590 reflexiones que cubren los índices,  $-53 \leq h \leq 56$ ,  $-14 \leq k \leq 13$ ,  $-23 \leq l \leq 27$ . Se encontró que 21888 reflexiones eran independientes de la simetría, con un  $R_{\text{int}}$  de 0,0549. La indexación y el refinamiento celular unitario indicaron una red monoclinica centrada en C. Se encontró que el grupo espacial era C2. Los datos se integraron con el programa de software Bruker SAINT y se escalaron con el programa de software SADABS. La solución por procedimientos directos (SHELXS) produjo un modelo de fases completo consistente con la estructura propuesta.

Todos los átomos que no son de hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente por mínimos cuadrados de matriz completa (SHELXL-2013). Todos los átomos de hidrógeno se colocaron utilizando un modelo de conducción. Sus posiciones estaban restringidas en relación con su átomo padre utilizando el comando HFIX apropiado en SHELXL-2013. Se demostró que la estereoquímica absoluta era 4-(((1S,4R)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.

**J. 4-(((1S,4R)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1S,4R)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1S, 4R)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) en THF (0,1 M) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 2,0 equiv.) a 0°C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) para proporcionar los compuestos del título como un sólido amarillo, MS (ESI)  $m/z$  309,1, 325,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

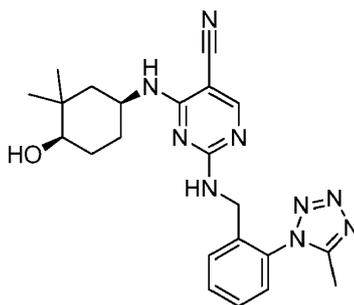
**K. 4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una solución de 2,2-difluoropropan-1-ol (1,2 equiv.) en DMSO anhidro (1,0 M) se trató con NaH al 60% (1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, seguido de la adición de 4-cloropirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo y la reacción se repartió con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró para dar un aceite amarillo (4,19 g), que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-75% de acetato de etilo en hexano, columna de 100 g). Las fracciones deseadas se combinaron y los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se trituró con hexanos y los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar 4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidina-5-carbonitrilo (72,4 % rendimiento) como un aceite amarillo. MS(ESI)  $m/z$  199,8  $[\text{M}+1]^+$ .

**L. (4-(2,2-Difluoropropoxi) pirimidin-5-il)metanamina.** 4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) se disolvió en una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo (0,2 M). Se añadieron al recipiente de reacción catalizador de níquel esponjoso (suspensión acuosa al 50%) (19 equiv.) e hidróxido de amonio (12 equiv.), que se purgó completamente con gas hidrógeno y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de microfibras que contenía celite, se lavó con etanol, y los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 60-100% en hexanos seguido de MeOH al 1-20% en acetato de etilo). Las fracciones deseadas se combinaron y los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar (4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidina-5-il)metanamina (82 % de

rendimiento). MS(ESI)  $m/z$  204,1 [M+1]<sup>+</sup>.

**M. 2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una solución de 4-(((1S,4R)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv) y (4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metanamina (1,5 equiv.) en dioxano (0,15 M) se calentó a 110°C durante 1 h. Tratamiento estándar proporcionó 2-(((4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (rendimiento 69,6 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 8,72 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (t,  $J$  = 5,66 Hz, 1H), 7,17 (d,  $J$  = 7,81 Hz, 1H), 4,64 (t,  $J$  = 12,89 Hz, 2H), 4,39 - 4,49 (m, 2H), 4,29 (d,  $J$  = 3,51 Hz, 1H), 3,85 - 4,00 (m, 1H), 3,12 (br. s., 1H), 1,73 (t,  $J$  = 19,14 Hz, 4H), 1,42 - 1,55 (m, 3H), 1,21 - 1,33 (m, 3H), 1,10 (br. s., 1H), 0,59 - 0,78 (m, 5H). MS (ESI)  $m/z$  448,2 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 2: 4-(((1S,4R)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)encil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. 4-(((1S,4R)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) y DIEA (3,0 equiv) en THF (0,05 M) se añadió (1R,4S)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (estereoquímica determinada como se describe en esta invención) (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Después de completarse la reacción, se eliminó el solvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para producir el compuesto del título (82% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  293,1 [M+H]<sup>+</sup>

**B. Mezcla de 4-(((1S,4R)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1S,4R)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1S,4R)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) en THF (0,1 M) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 2,0 equiv. a 0°C). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) para proporcionar los compuestos del título como un sólido amarillo, MS (ESI)  $m/z$  309,1, 325,1 [M+H]<sup>+</sup> que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**C. N-(2-Bromofenil)acetamida.** A una solución de 2-bromofenilamina (1,0 equiv.) en DCM (0,2 M) se añadió cloruro de acetilo (1,5 M) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,4 equiv.) para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo con DCM y bicarbonato de sodio y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se trituraron a partir de acetato de etilo al 16% en éter de petróleo para dar el producto deseado (rendimiento del 73%) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,33-8,31 (m, 1H), 7,61 (br, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 2,24 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  203,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**D. 1-(2-bromofenil)-5-metil-1H-tetrazol.** A una solución de N-(2-bromofenil)acetamida (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,4 M) a -5°C, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,0 equiv.) gota a gota y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió lentamente trimetilsilil azida (4,0 equiv.) mientras se mantenía la temperatura a -5°C, a continuación la mezcla se agitó a 0°C durante 80 minutos. La mezcla se vertió en una solución de bicarbonato de sodio enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 16% en éter de petróleo) para proporcionar el producto deseado (rendimiento del 44%) como un sólido amarillo. MS (ESI)  $m/z$  239,1 [M+H]<sup>+</sup>

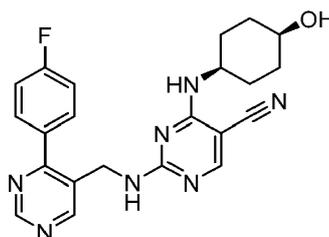
**E. 2-(5-Metil-1H-tetrazol-1-il)benzonitrilo.** Una mezcla de 1-(2-bromofenil)-5-metil-1H-tetrazol (1,0 equiv.), polvo de zinc (0,25 M), cianuro de zinc (0,65 equiv.), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0,1 equiv.) y 1,1'-ferrocenodil-bis(difenilfosfina) (0,08 equiv.) en etilenglicol dimetil éter (0,2 M) se agitó a 90°C durante la noche. Después de

completarse la reacción, se eliminó el solvente a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) para producir el compuesto del título (65% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,958-7,956 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 2,63 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  186,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**F. (2-(5-Metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina clorhidrato.** A una solución de 2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)benzonitrilo (1,0 equiv.) en MeOH (0,4 M) se le añadió paladio sobre carbón y ácido clorhídrico concentrado (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró *al vacío* para dar el producto bruto (rendimiento del 81%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,85-7,75 (m, 3H), 7,66-7,64 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  190,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**G. 4-(((1S,4R)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)encil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una mezcla de 4-(((1S,4R)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1S,4R)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv) en dioxano (0,4M) se añadió (2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina clorhidrato (1,0 equiv.) y DIEA (2,0 equiv.). La mezcla se agitó a 120°C en microondas durante 2 h. Una vez completada la reacción y el tratamiento estándar, se obtuvo el producto deseado (37% de rendimiento).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 8,12 (s, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 3H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 3H), 1,65-1,47 (m, 1H), 1,36 (br, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H), 0,81 (s, 3H), 0,73 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  434,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 3: 2-(((4-(4-Fluorofenil)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1s,4s)-4-hidroxyciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. 4-(4-Fluorofenil)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloropirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.), ácido (4-fluorofenil)borónico (1,2 equiv.), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii) dicloruro diclorometano (10 mol %) y carbonato de potasio (3,0 equiv.) en dioxano/agua 3:1 (0,5 M) se purgó con nitrógeno durante 3 min. El recipiente de reacción a presión se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante 5 h. Se agregó acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un aceite marrón y pegajoso, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-30% en hexano, columna de 100 g) para dar el compuesto del título (58% de rendimiento) como un sólido blanco.  $^1\text{H RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9,39 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,23 - 8,17 (m, 2 H), 7,31 - 7,27 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  200,2  $[\text{M}+1]^+$ .

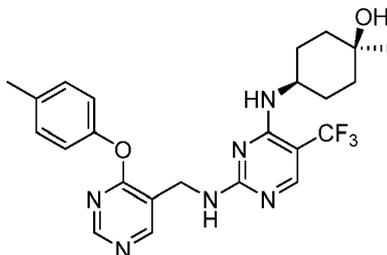
**B. (4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)metanamina.** Una mezcla de 4-(4-fluorofenil)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) y Níquel Raney (20 mol %) en MeOH (0,1 M) se desgasificó al vacío y a continuación se añadió hidróxido de amonio al 30% (10 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró y se secó adicionalmente para dar un aceite marrón, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en DCM, columna de 25 g) para dar el compuesto del título (rendimiento del 32%) como un sólido amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9,19 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,71 - 7,78 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 1,41 (br. s., 2H). MS (ESI)  $m/z$  204,1  $[\text{M}+1]^+$ .

**2-(((4-(4-Fluorofenil)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1s,4s)-4-hidroxyciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una suspensión de una mezcla de 4-(((1s,4s)-4-hidroxyciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1s,4s)-4-hidroxyciclohexil)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) y (4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)metanamina bruta (2,0 equiv.) en dioxano (0,2 M) se calentó a 120°C por microondas durante 1 h. Se añadieron agua y acetato de etilo. Los procedimientos de tratamiento estándar proporcionaron el compuesto del título (10% de rendimiento) como un sólido blanco.  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 9,12 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,24 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,76 (dd,  $J = 5,5, 8,6$  Hz, 2 H), 7,37 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,08 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1 H), 4,64 - 4,54 (m, 2 H), 4,37 - 4,27 (m, 1 H), 3,66 (br. s., 1 H), 3,46 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 1,72 - 1,52 (m, 2 H), 1,52 - 1,37 (m, 3 H), 1,24

- 1,08 (m, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  420,1 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 4:** **Cis-1-metil-4-((2-(((4-(p-toliloxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexanol**

5



**A. 4-(p-Toliloxi)pirimidina-5-carbonitrilo.** Se colocó p-Cresol (1,0 equiv.) en un matraz de fondo redondo con DMSO (1,0 M) e hidruro de sodio (0,9 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A la mezcla se le añadió 4-cloropirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.). La reacción se agitó a 25°C durante 2 h. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (3x) y se secó sobre sulfato de sodio. Los disolventes orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida para dar 4-(p-toliloxi)pirimidina-5-carbonitrilo (41,6% de rendimiento) como un sólido marrón claro que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9,24 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,29 (dd, *J* = 0,8, 8,6 Hz, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  211,7 [M+1]<sup>+</sup>

10

15

**B. (4-(4-(Trifluorometil)fenoxi)pirimidin-5-il)metanamina.** A 4-(p-toliloxi)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) en 2-propanol (0,3 M) se le añadió hidróxido de amonio (1,2 equiv) y Níquel Raney. El recipiente de reacción se purgó completamente con gas hidrógeno y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de microfibra con celite y se lavó con MeOH. Los disolventes orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó usando MeOH al 0-15% en DCM. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirimidin-5-il)metanamina como un aceite de color ámbar que después de 16 h se convirtió en un sólido amarillo.

20

25

**C. 4-Cloro-N-((4-(p-toliloxi)pirimidin-5-il)metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina.** Se colocó 4-(p-toliloxi)pirimidin-5-il)metanamina (1,0 equiv.) en un matraz de fondo redondo con DIEA (1,0 equiv.) y DMF (0,4 M). El matraz se colocó en un baño de enfriamiento y se enfrió a -10°C. Al matraz se le añadió 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (1,0 equiv.) y la agitación continuó a -10°C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice (100 g) y se purificó usando acetato de etilo al 5-27% en hexanos, seguido de acetato de etilo al 27% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado (punto R<sub>f</sub> inferior por cromatografía en capa fina) se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 4-cloro-N-((4-(p-toliloxi)pirimidin-5-il)metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (27,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI)  $m/z$  396,2 [M+1]<sup>+</sup>

30

35

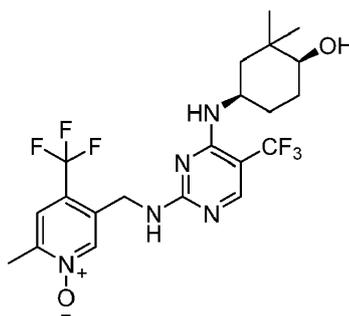
**D. (1s,4s) -1-Metil-4-((2-(((4-(p-toliloxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexanol.** Se colocó 4-Cloro-N-((4-(p-toliloxi)pirimidin-5-il)metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (1,0 equiv.) en un matraz sellable con (1s,4s)-4-amino-1-metilciclohexanol (1,0 equiv.), DIEA (1,2 equiv.) y THF (0,1 M). El matraz se purgó con nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó usando MeOH al 0-10% en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y los disolventes orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida para dar una espuma blanquecina. La espuma se purificó usando procedimientos estándar para dar cis-1-metil-4-((2-(((4-(p-toliloxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexanol (40,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,02 - 7,09 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,87 (br. s., 1H), 2,36 (s, 3H), 1,56 (br. s., 6H), 1,27 (br. s., 2H), 1,12 (br. s., 3H). MS (ESI)  $m/z$  489,3 [M+1]<sup>+</sup>

40

45

**Ejemplo 5:** **5-((4-((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)metil)-2-metil-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido**

50

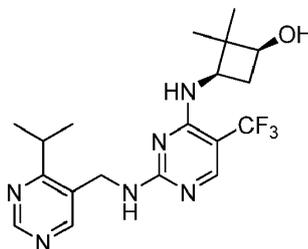


5 **A. terc-Butil ((6-Metil-4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)carbamato.** Se disolvió 6-Metil-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo (1,0 equiv.) en MeOH (0,1 M), se añadió Níquel Raney húmedo, seguido de hidróxido de amonio (32 equiv.). El recipiente de reacción se evacuó tres veces, se rellenoó con hidrógeno y a continuación se equipó con un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de celite que se lavó con MeOH. Se añadió etanol para eliminar el exceso de agua tras la concentración. Los disolventes volátiles se eliminaron para proporcionar un producto bruto que se disolvió en DCM. Se añadió DIEA (1,8 equiv.) seguido por BOC<sub>2</sub>O (0,95 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente volátil se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (acetato de etilo al 10-100% en hexanos) para proporcionar terc-butil ((6-metil-4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)carbamato (90 % rendimiento); MS(ESI) *m/z* 290,3[M+1]<sup>+</sup>.

15 **B. 5-(Aminometil)-2-metil-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido.** A un matraz de fondo redondo se añadió terc-butil ((6-metil-4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)carbamato (1,0 equiv.) que se disolvió en DCM (0,7 M). A esta solución se le añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1,3 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó para proporcionar un sólido bruto que se disolvió en MeOH y se añadió HCl 4 N en dioxano (4,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 24 h y comenzó a formarse algo de precipitado. Se extrajeron los disolventes volátiles a presión reducida para dar un residuo bruto. El residuo se disolvió en metanol y la mezcla resultante se cargó en una columna de intercambio iónico Strata. La columna se lavó sucesivamente con agua, acetonitrilo, MeOH y amoniaco 7 N en MeOH. El producto eluyó con el 7N de amoniaco en eluyente MeOH y el producto que contenía eluyente se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(aminometil)-2-metil-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido (90 % de rendimiento) como la base libre; MS(ESI) *m/z* 207,0[M+1]<sup>+</sup>.

25 **C. 5-((4-((1*R*,4*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)metil)-2-metil-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido.** Una solución de (1*S*,4*R*)-2,2-dimetil-4-((2-(metilsulfenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexanol (1,0 equiv.) y 5-(aminometil)-2-metil-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido (1,0 equiv.) en dioxano (0,15 M) se calentó a 110°C durante 14 h. El tratamiento estándar proporcionó 5-((4-((1*R*,4*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-2-metil-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido (30 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,06 (s, 1 H) 7,81 - 7,99 (m, 3 H) 5,94 - 6,14 (m, 1 H) 4,53 (m, 2 H) 4,24 - 4,42 (m, 1 H) 3,91 (m, 1 H) 2,98 - 3,24 (m, 1 H) 2,23 - 2,39 (m, 3 H) 1,28 - 1,75 (m, 4 H) 0,83 - 1,24 (m, 3 H) 0,74 (s, 3 H) 0,57 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z* 494,3[M+1]<sup>+</sup>.

35 **Ejemplo 6: (1*S*,3*R*)-3-(2-((4-isopropilpirimidin-5-il)metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetilciclobutanol**



40 **A. terc-Butil((4-isopropilpirimidin-5-il) metil)carbamato.** (4-Isopropilpirimidin-5-il)metanamina (1,0 equiv.), di-*terc*-butil dicarbonato (1,0 equiv.) y trietilamina (2,5 equiv.) se combinaron en THF (0,25 M). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, LCMS mostró la mezcla deseada de productos. La solución se decantó directamente sobre una columna de biotage de 100 gramos (0-20% de acetato de etilo en hexanos, a continuación 20% de acetato de etilo en hexanos, a continuación 30% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar terc-butil ((4-isopropilpirimidin-5-il)metil)carbamato (33,5% de rendimiento). MS(ESI) *m/z* 252,0[M+1]<sup>+</sup>.

**B. (4-Isopropilpirimidin-5-il)metanamina diclorhidrato.** *terc*-Butil((4-isopropilpirimidin-5-il)metil)carbamato (1,0 equiv.) se combinó en DCM (3,8 M) y se enfrió a 0°C. A continuación se añadió cloruro de hidrógeno (4 M) en dioxanos (3,1 equiv.) mediante una jeringa. La solución se dejó agitando a temperatura ambiente. Después de 5 h, se añadió solución adicional de cloruro de hidrógeno (4 M) en dioxanos y se continuó la agitación. Después de otras 2 h, los disolventes orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar (4-isopropilpirimidin-5-il)metanamina diclorhidrato (95 % de rendimiento) como una sal bis hidrocloreto. MS (ESI)  $m/z$  151,3 [M+1]<sup>+</sup>.

**C. Metil 2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxilato.** A una mezcla agitada de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (1,0 equiv.) y trifluorometanosulfonato de zinc (1,3 equiv.) se añadió acrilato de metilo (1,2 equiv.) bajo nitrógeno. A continuación se sonicó la mezcla resultante durante 12 h. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo (rendimiento del 37%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3,76 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

**D. 2,2-Dimetil-3-oxociclobutanocarboxílico ácido.** A una solución de metil 2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxilato (1,0 equiv.) en MeOH (1,1 M) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (4,48 N, 2,0 equiv.), y la mezcla resultante se agitó a 50°C por 2 h. El material de partida se consumió tal como se monitoreó por cromatografía en capa fina, eluyendo con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo. Después de eliminar el disolvente volátil, se añadió una solución acuosa de hidrocloreto (2 N, 1,4 equiv.) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto (rendimiento del 88%) como un sólido blanco, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 12,4 (br, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

**E. *terc*-Butil (2,2-dimetil-3-oxociclobutil)carbamato.** A una solución de 2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxílico ácido (1,0 equiv.) y trietilamina (1,5 equiv.) en tolueno (0,2 M) se añadió difenilfosforilazida (1,5 equiv.) lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió *terc*-butanol (2,5 equiv.). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 15 horas. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 7% en éter de petróleo) para proporcionar el producto del título (rendimiento del 16%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,79 (br, 1H), 4,03-4,01 (m, 1H), 3,43 (dd,  $J_1 = 18,0$  Hz,  $J_2 = 9,0$  Hz, 1H), 2,94 (dd,  $J_1 = 18,0$  Hz,  $J_2 = 6,9$  Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

**F. *terc*-Butil (3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutil)carbamato.** A una solución de *terc*-butil (2,2-dimetil-3-oxociclobutil)carbamato (1,0 equiv.) en MeOH (0,1 M) se añadió borohidruro de sodio (1,0 equiv.) en pequeñas porciones a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación la mezcla se inactivó con acetona. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se pasó a través de una cromatografía en columna de gel de sílice corta (acetato de etilo al 40% en éter de petróleo) para proporcionar el producto del título bruto (rendimiento del 85%), que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  216,2 [M+H]<sup>+</sup>

**G. 3-Amino-2,2-dimetilciclobutanol.** A una solución de *terc*-butil (3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (1,0 equiv.) en DCM anhidro (0,5 M) se le añadió TFA (1,4 equiv.) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la eliminación de los disolventes volátiles, el residuo se neutralizó con una solución de amoníaco MeOH y la mezcla resultante final se concentró para dar el producto del título bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  116,2 [M+H]<sup>+</sup>

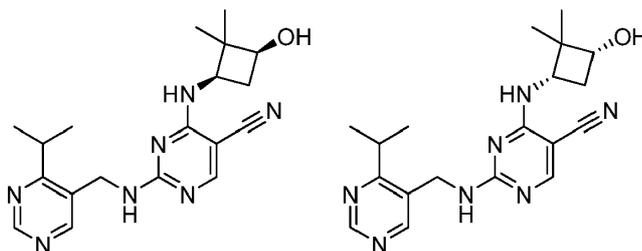
**H. 3-Amino-2,2-dimetilciclobutanol clorhidrato.** Se separó 3-amino-2,2-dimetilciclobutanol por SFC quiral (Instrumento: SFC preparativo Thar200, columna: ChiralPak IC-10 μm, 250x30 mm ID, fase móvil: A: CO<sub>2</sub> y 25% B: isopropanol, velocidad de flujo: 200 mL /min, contrapresión: 100 bar, temperatura de la columna: 38°C, longitud de onda: 210 nm, tiempo de ciclo: ~ 4,5 min). El pico uno se aisló para proporcionar un isómero de 3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutilcarbamato. Al compuesto aislado se le añadió el HCl(g)/MeOH (4,0 equiv.) a 0°C, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 3-amino-2,2-dimetilciclobutanol hidrocloreto (22% de rendimiento) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub> 400 MHz) δ (ppm) 8,26 (s, 3H), 3,53-3,57 (m, 1H), 2,84-2,85 (m, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 1,85-1,88 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

**I. (1*S*,3*R*)-2,2-Dimetil-3-((2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutanol.** En un matraz de fondo redondo, se combinaron 3-amino-2,2-dimetilciclobutanol clorhidrato (pico 1, obtenido anteriormente) (1,0 equiv.) y

DIEA (1,3 equiv.) en THF (1,0 M) y DMF (1,0 M) . A esta solución se le añadió 4-cloro-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina (1,0 equiv.) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h; LCMS mostró el producto deseado. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se filtró y se concentró hasta obtener un residuo. El residuo seco se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna Biotage, 0-50% de hexano en acetato de etilo; 340 g de columna SNAP). La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el compuesto del título. La estereoquímica se determinó como se describe para otros intermedios descritos en esta invención, por cristalografía de rayos X. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,22 (d, *J*=0,63 Hz, 1 H) 5,21 (br. s., 1 H) 4,08 - 4,23 (m, 1 H) 3,78 - 3,91 (m, 1H) 2,80 (dt, *J*=11,66, 7,41 Hz, 1 H) 2,52 - 2,57 (m, 3 H) 1,79 (ddd, *J*=11,66, 9,46, 7,88 Hz, 1H) 1,67 (d, *J*=6,31 Hz, 1H) 1,24 - 1,32 (m, 3 H) 0,97 - 1,06 (m, 3 H).

**J. (1*S*,3*R*)-3-(2-((4-Isopropilpirimidin-5-il)metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetilciclobutanol.** En un matraz de fondo redondo, (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-((2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutanol (1,0 equiv.) y 3-clorobenzoperoxiácido (2,0 equiv.) se combinaron en THF (0,5 M). Se agitó la reacción a 25°C durante 45 min. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo. A esta solución se le añadió carbonato de potasio (4,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto. Una solución de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-((2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutanol (1,0 equiv.), DIEA (3,0 equiv.) y (4-isopropilpirimidin-5-il)metanamina diclorhidrato (1,5 equiv.) se combinaron en dioxano (0,4 M) y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió dioxano adicional para garantizar la solubilidad. Después de 1 h a temperatura ambiente, LCMS indicó la presencia de algún producto. Después de 12 h, la reacción se calentó a 75°C durante 6 h. El tratamiento estándar proporcionó el compuesto del título (rendimiento del 39%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,97 (s, 1 H) 8,32 - 8,68 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,26 - 7,93 (m, 1 H) 6,07 (d, *J*=7,03 Hz, 1 H) 4,79 (m, 1 H) 4,54 (br. s., 2 H) 3,80 - 3,96 (m, 1H) 3,37 - 3,59 (m, 1 H) 2,15 - 2,41 (m, 1 H) 2,05 (m, 1 H) 1,06 - 1,24 (m, 6 H) 0,67 - 0,92 (m, 6 H); MS(ESI) *m/z* 411,3[M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7: 4-((1*R*,3*S*)-3-Hidroxi-2,2-dimetilciclobutilamino)-2-((4-isopropilpirimidin-5-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo; 4-((1*S*,3*R*)-3-Hidroxi-2,2-dimetilciclobutilamino)-2-((4-isopropilpirimidin-5-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. 4-(3-Etoxi-2,2-dimetilciclobutilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una solución de 3-etoxi-2,2-dimetilciclobutanamina (1,0 equiv.) y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,1 equiv.) en terc-butanol/1,2-dicloroetano (0,5 M) se trató con carbonato de potasio en polvo (3,0 equiv.). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C bajo nitrógeno durante 3 h. Después de enfriar, se añadió acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente. El sólido se eliminó por filtración al vacío. El filtrado se concentró y se secó adicionalmente para dar (100% de rendimiento) de un sólido ceroso amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 293,0 [M+1]<sup>+</sup>.

**B. 4-(3-Hidroxi-2,2-dimetilciclobutilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una solución agitada enfrida (0°C) de 4-((3-etoxi-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) en DCM (0,7 M) fue tratada con tribromoborano 1,0 M en DCM (3,0 equiv.). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con MeOH. Se añadieron DCM y bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa separada se extrajo con DCM. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-45% de acetato de etilo en hexano, columna de 25 g) para dar (37% de rendimiento) de sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,24 (s, 1H), 5,42 (d, *J*= 7,03 Hz, 1H), 4,09 (dt, *J*= 7,62, 9,37 Hz, 1H), 3,80 - 3,89 (m, 1H), 2,77 (dt, *J*= 7,42, 11,72 Hz, 1H), 2,48 - 2,54 (m, 3H), 1,84 (ddd, *J*= 8,20, 9,47, 11,62 Hz, 1H), 1,74 (d, *J*= 6,25 Hz, 1H), 1,23 - 1,28 (m, 3H), 0,99 - 1,03 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* 264,8 [M+1]<sup>+</sup>.

**C. 4-(3-Hidroxi-2,2-dimetilciclobutilamino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una solución de 4-((3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) en THF (0,25 M) se trató con 77% de 3-cloroperoxiácido (2,0 equiv.) a temperatura ambiente en porciones y lentamente para mantener la temperatura baja. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y LCMS mostró una reacción completa con la formación de los dos productos anteriores. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se

trató con carbonato de potasio en polvo (4,0 equiv.). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h y se filtró. La torta se enjuagó con acetato de etilo a fondo. El filtrado se concentró para dar 0,76 g (100% bruto) de espuma amarilla, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  297,1 [M+1]<sup>+</sup>. MS (ESI)  $m/z$  281,1 [M+1]<sup>+</sup>

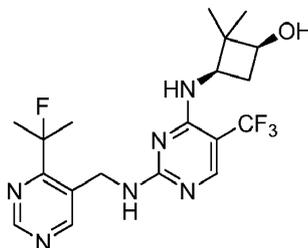
5 **D. (4-Isopropilpirimidin-5-il)metanamina.** Una mezcla de 4-(2-fluoropropan-2-il)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) y Níquel Raney en THF (0,5 M) se desgaseificó al vacío. La mezcla resultante se hidrogenó bajo un globo completamente inflado a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró y se secó adicionalmente para dar un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-20% en acetato de etilo, columna de 10 50 g) para dar (30% de rendimiento) de aceite amarillo pálido como una mezcla 3:2 de los dos productos anteriores. MS (ESI)  $m/z$  152,0 [M+1]<sup>+</sup>. MS (ESI)  $m/z$  170,0 [M+1]<sup>+</sup>.

**E. 4-((1R,3S)-3-Hidroxi-2,2-dimetilciclobutilamino)-2-((4-isopropilpirimidin-5-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-((1S,3R)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutilamino)-2-((4-isopropilpirimidin-5-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una solución de (4-isopropilpirimidin-5-il)metanamina (2,0 equiv.) y 4-((3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) brutos en dioxano (0,2 M) se calentó a 110°C por microondas durante 1 h. La reacción se concentró para dar un residuo sólido, que se purificó por procedimientos de separación quiral estándar, para producir los siguientes dos compuestos.

20 **4-((1R,3S)-3-Hidroxi-2,2-dimetilciclobutilamino)-2-((4-isopropilpirimidin-5-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo.** La estereoquímica absoluta se determinó como se describe en esta invención para otros compuestos. 99,5% ee. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,96 - 9,03 (m, 1H), 8,43 - 8,54 (m, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 1H), 8,11 (t, *J* = 5,66 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 5,47 Hz, 1H), 4,50 - 4,62 (m, 2H), 3,74 - 3,85 (m, 1H), 3,39 - 3,54 (m, 1H), 3,28 (dt, *J* = 6,69, 13,57 Hz, 1H), 2,19 - 2,36 (m, 1H), 2,08 - 2,19 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 5,47 Hz, 3H), 1,20 25 (d, *J* = 5,47 Hz, 3H), 1,14 (s, 1H), 0,87 (s, 2H), 0,78 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  368,1 [M+1]<sup>+</sup>.

**4-((1S,3R)-3-Hidroxi-2,2-dimetilciclobutilamino)-2-((4-isopropilpirimidin-5-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo.** 100% ee. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,98 - 9,03 (m, 1H), 8,44 - 8,53 (m, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 1H), 8,11 (t, *J* = 5,86 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 5,08 Hz, 1H), 4,49 - 4,62 (m, 2H), 3,74 - 3,85 (m, 1H), 3,41 - 3,55 (m, 1H), 3,28 (dt, *J* = 6,54, 13,47 Hz, 1H), 2,19 - 2,35 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 0,78 Hz, 3H), 1,19 (d, *J* = 11,72 Hz, 3H), 1,14 (s, 1H), 0,87 (s, 2H), 0,78 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  368,1 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 8: (1S,3R)-3-((2-((4-(2-Fluoropropan-2-il)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutanol**



35 **A. terc-butil((4-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-5-il)metil)carbamato.** Una mezcla de (4-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-5-il)metanamina y (4-isopropilpirimidin-5-il)metanamina (1,0 equiv.), di-terc-butil dicarbonato (1,0 equiv.) y trietilamina (2,5 equiv.) se combinaron en THF (0,25 M). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 90 minutos, la solución se decantó directamente sobre una columna de biotage de 100 gramos (acetato de etilo al 0-20% en hexanos (2,5L), a continuación acetato de etilo al 20% en hexanos, a continuación acetato de etilo al 30% en hexanos) para proporcionar el flúor deseado (39% de rendimiento). MS(ESI)  $m/z$  270,0[M+1]<sup>+</sup>.

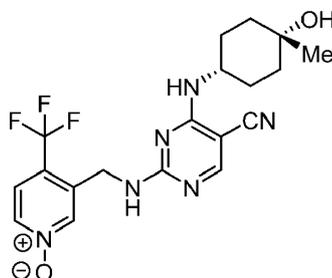
45 **B. (4-(2-Fluoropropan-2-il)pirimidin-5-il)metanamina diclorhidrato.** terc-Butil ((4-(2-fluoropropan-2-il) pirimidin-5-il)metil)carbamato (1,0 equiv.) se combinó en DCM (1,5 M) a temperatura ambiente, y cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxanos fue añadido a través de una jeringa. La solución se dejó agitando a temperatura ambiente. Después de 16 h, la solución se condensó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,17 (d, *J* = 1,56 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,32 (br. s., 2 H), 4,22 50 (dd, *J* = 5,66, 3,32 Hz, 2 H), 1,59 - 1,84 (m, 6 H); MS(ESI)  $m/z$  [M+1]<sup>+</sup>.

**C. (1S,3R)-2,2-Dimetil-3-((2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-pirimidin-4-il)amino)ciclobutanol y (1S,3R)-2,2-dimetil-3-((2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutanol.** Una solución de (1S,3R)-2,2-dimetil-3-((2-(metiltio)-5-(trifluorometil) pirimidin-4-il)amino)ciclobutanol (1,0 equiv.) en THF (0,5M) se trató con ácido

3-cloroperoxibenzoico (2,0 equiv.) en porciones durante 30 segundos. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la solución se diluyó con acetato de etilo seguido de la adición de carbonato de potasio granular (4,0 equiv.). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la solución se filtró a través de un papel de fritita y el filtrado se condensó a presión reducida para proporcionar una espuma blanca de sulfona (80%) y sulfóxido (20%) (rendimiento del 96%). MS(ESI)  $m/z$  324,0[M+1]<sup>+</sup> y MS(ESI)  $m/z$  340,4[M+1]<sup>+</sup>.

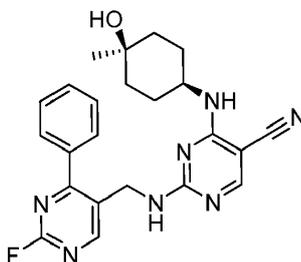
**D. (1S,3R)-3-(((4-(2-Fluoropropan-2-il)pirimidin-5-il)metil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutanol.** Una solución de (1S,3R)-2,2-Dimetil-3-((2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutanol (1,0 equiv.) y (4-(2-fluoropropan-2-il)pirimidin-5-il)metanamina diclorhidrato (1,3 equiv.) se combinaron en dioxano (0,4 M) y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución se calentó a 75°C. Después de 16 h, la solución se concentró a presión reducida y después del tratamiento estándar se obtuvo el compuesto del título (50,9% de rendimiento). Se determinó la estereoquímica absoluta, usando el intermedio quiral, como se describe en esta invención para otros compuestos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 9,01 (s, 1 H), 8,47 - 8,67 (m, 1 H), 7,94 - 8,14 (m, 1 H), 7,78 (br. s., 1 H), 6,07 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H), 4,66 - 4,91 (m, 2 H), 3,35 (br. s., 1 H), 1,96 - 2,22 (m, 1 H), 1,62 - 1,82 (m, 6 H), 0,54 - 1,23 (m, 6 H); MS(ESI)  $m/z$  429,3[M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9: 3-(((5-Ciano-4-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-2-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido**



**A. 3-(((5-Ciano-4-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-2-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido.** 3-(((4-Cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido (1,0 equiv.) se colocó en un matraz sellable con (1s,4s)-4-amino-1-metilciclohexanol (1,1 equiv.), DIEA (1,1 equiv.), y THF (0,3 M). El matraz se purgó con nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h. Después del tratamiento estándar, se obtuvo 3-(((5-Ciano-4-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidin-2-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido (57 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,26 - 8,35 (m, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 2 H) 7,94 - 8,09 (m, 1 H) 7,70 - 7,81 (m, 1 H) 7,31 (d, *J*=7,42 Hz, 1 H) 4,44 - 4,66 (m, 2 H) 3,85 - 4,10 (m, 1 H) 1,54 - 1,71 (m, 1 H) 1,43 (m, 1 H) 1,22 (m, 1 H) 0,92 - 1,14 (m, 4 H); MS(ESI)  $m/z$  423,4[M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10: 2-(((2-Fluoro-4-fenilpirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. 4-(((1s,4s)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.), (1s,4s)-4-amino-1-metilciclohexanol (1,2 equiv.) y DIEA (2,4 equiv.) en THF (0,2 M) se agitó a 50°C durante 2 h. Después de completarse la reacción, se eliminó el solvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para producir el compuesto del título (83% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  279,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**B. Mezcla de 4-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución enriada

(0°C) de 4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) en DCM (0,5 M) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,1 equiv.) en pequeñas porciones a 0°C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z = 295,2 [M+1]^+/311,2 [M+1]^+$ .

**C. 3-Oxo-3-fenilpropanonitrilo.** A una solución de éster metílico de ácido benzoico (1,0 equiv.) y cianuro de metilo (2,0 equiv.) en THF anhidro (1,0 M) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2 equiv.) bajo nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción resultante se agitó a 70°C durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. La concentración al vacío proporcionó el producto bruto como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,94-7,92 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,55-7,54 (m, 2H), 4,08 (s, 2H).

**D. 2-Amino-4-fenilpirimidina-5-carbonitrilo.** Una solución de 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (1,0 equiv.) en 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetamina (2,2 M) se agitó a 50°C bajo nitrógeno durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) para proporcionar 2-benzoil-3-(dimetilamino)acrilonitrilo (8% de rendimiento) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,61-7,60 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,28 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z = 201,2 [M+1]^+$ .

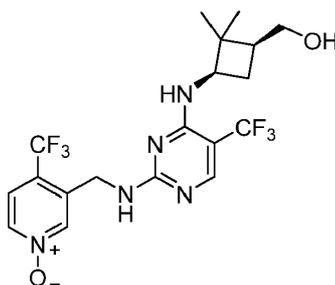
Una solución de 2-benzoil-3-(dimetilamino)acrilonitrilo (1,0 equiv.), carbonato de potasio (2,0 equiv.) y nitrato de guanidina (1,3 equiv.) en etanol (0,2 M) se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) para proporcionar el producto de la mezcla deseada (rendimiento del 48%) como un sólido amarillo, que se usaron para la siguiente etapa sin más purificación. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,73 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 4H), 7,58-7,56 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z = 197,2 [M+1]^+$ .

**E. 5-(Aminometil)-4-fenilpirimidin-2-amina.** A una solución de 2-amino-4-fenilpirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) en THF (0,15 M) se añadió hidróxido de amonio y Níquel Raney. La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche y a continuación la mezcla de reacción se filtró a través de celite. Se concentró el filtrado *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (56 % de rendimiento). El producto se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,34 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 3H), 6,50 (br, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,70 (br, 2H); MS (ESI)  $m/z = 201,2 [M+1]^+$ .

**F. 2-(((2-Amino-4-fenilpirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.), 5-(aminometil)-4-fenilpirimidin-2-amina (1,0 equiv.) y DIEA (1,7 equiv.) en THF (0,2 M) se agitó a 120°C en un reactor de microondas por 2 h. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar el producto deseado (rendimiento del 74%) como un sólido amarillo. MS (ESI)  $m/z 431,2 [M+H]^+$

**G.2-(((2-Fluoro-4-fenilpirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una suspensión de 2-(((2-amino-4-fenilpirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) en ácido tetrafluoroborato y acetona se añadió solución acuosa de nitrito de sodio (1,7 equiv.) gota a gota a 0°C durante 30 min, y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con potencia de bicarbonato de sodio y el tratamiento estándar proporcionó el compuesto del título (6% de rendimiento) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,59 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,61-7,60 (m, 2H), 7,47-7,46 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,55-3,53 (m, 1H), 1,65-1,49 (m, 6H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,10 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z 433,2 [M+H]^+$ .

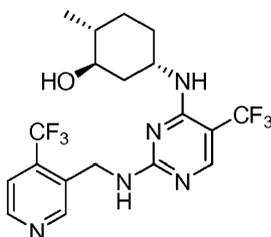
**Ejemplo 11: 3-(((4-(((1*R*,3*S*)-3-(Hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido**



5 **A. 3-(((4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido.** Se disolvió 3-  
(Aminometil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido clorhidrato (1,0 equiv.) en DIEA (2,5 equiv.) y DMF (0,4 M). La solución  
homogénea se enfrió a -20°C usando un baño de hielo y salmuera. A esta solución se añadió 2,4-dicloro-5-  
(trifluorometil)pirimidina (1,0 equiv.). La solución se agitó durante 10 minutos a -20°C y a continuación se calentó a  
temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de 30 minutos, la solución se diluyó con acetato de etilo y agua.  
La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron  
sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido blanco. El sólido  
se purificó mediante cromatografía de biotage (0-60% de acetato de etilo en hexanos, a continuación 60% de acetato  
de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (47% de rendimiento). MS(ESI)  $m/z$  372,8[M]<sup>+</sup>.

15 **B. 3-(((4-(((1R,3S)-3-(Hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido.** 3-(((4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-  
óxido (1,0 equiv.), ((1S,3R)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil)MeOH y DIEA (1,2 equiv.) se combinaron en etanol (0,1 M).  
La solución se agitó a 85°C en un vial de centelleo con tapón de rosca. Después de 16 h, la solución se condensó a  
presión reducida y el residuo se purificó por procedimientos de separación quiral estándar para proporcionar el  
compuesto del título (54% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,26 (d,  $J$  = 6,64 Hz, 1 H), 8,07 (s,  
1 H), 7,96 - 8,03 (m, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 1 H), 7,75 (d,  $J$  = 6,64 Hz, 1 H), 6,30 (d,  $J$  = 7,81 Hz, 1 H), 4,61 (br. s., 2 H),  
20 4,25 - 4,41 (m, 1 H), 4,04 - 4,18 (m, 1 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H), 1,73 - 1,89 (m, 1 H), 1,54 - 1,69 (m, 1 H), 1,21 (br. s., 1  
H), 0,68 - 0,92 (m, 6 H); MS(ESI)  $m/z$  466,2[M+1]

25 **Ejemplo 12: (1R,2R,5S)-2-metil-5-(5-(trifluorometil)-2-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metilamino)pirimidin-4-ilamino)ciclohexanol**



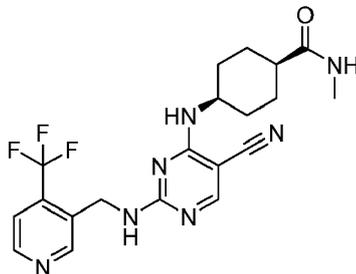
30 **A. 4-Cloro-5-(trifluorometil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)pirimidin-2-amina.** (4-(Trifluorometil)piridin-3-  
il)metanamina, HCl (1,0 equiv.) se colocó en un matraz de fondo redondo con DIEA (2,5 M) y DMF (0,6 M). El matraz  
se enfrió a 0°C y se añadió lentamente en porciones 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (1,0 equiv.). La mezcla de  
reacción se agitó durante la noche y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó  
directamente en una columna de gel de sílice y se purificó usando acetato de etilo al 0-20 % en hexanos seguido de  
acetato de etilo al 20 % en hexanos. Las fracciones que contenían el isómero deseado (punto R<sub>f</sub> inferior por  
cromatografía en capa fina) se combinaron y los solventes orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida para  
35 dar 4-cloro-5-(trifluorometil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)pirimidin-2-amina (rendimiento del 17,2%) como un  
sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  357,2 [M+1]<sup>+</sup>

40 **B. (1R,2R,5S)-2-Metil-5-(5-(trifluorometil)-2-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metilamino)pirimidin-4-ilamino)ciclohexanol.** 4-Cloro-5-(trifluorometil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)pirimidin-2-amina (1,0 equiv.) se  
colocó en un matraz sellable con (1R,2R,5S)-5-amino-2-metilciclohexanol (1,1 equiv.), DIEA (2,0 equiv.), y THF (0,1  
M). El matraz se purgó con nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h. Tratamiento  
estándar dio (1R,2R,5S)-2-metil-5-(5-(trifluorometil)-2-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metilamino)pirimidin-4-  
ilamino)ciclohexanol (47,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,65 -  
8,76 (m, 2 H) 8,01 - 8,14 (m, 1H) 7,71 (d,  $J$ =5,08 Hz, 1 H) 5,74 (br. s., 1 H) 4,67 - 4,80 (m, 1 H) 4,57 - 4,67 (m, 1 H)  
45 4,54 (br. s., 1 H) 4,39 (d,  $J$ =4,30 Hz, 1 H) 4,14 (br. s., 1 H) 3,21 - 3,31 (m, 1 H) 1,78 (br. s., 1 H) 1,54 (br. s., 1 H) 1,41

(br. s., 1 H) 1,33 (br. s., 1 H) 1,10 - 1,24 (m, 1 H) 0,96 (br. s., 1 H) 0,81 - 0,89 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  450,2  $[M+1]^+$

**Ejemplo 13:** **cis-4-((5-Ciano-2-(((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N-metilciclohexanocarboxamida**

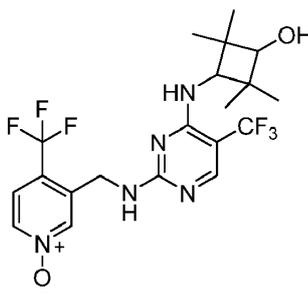
5



**A. 4-Cloro-2-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A (4-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina clorhidrato (1,0 equiv.) en DMF (1,0 M) se le añadió DIEA (2,5 equiv.). La reacción se enfrió a  $-20^{\circ}\text{C}$ . (Baño de hielo/salmuera) a continuación se añadió 2,4-dicloropirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, a continuación se retiró del baño de hielo y se dejó agitar durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se repartió con agua. La capa orgánica se separó y los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de gel de silicio (acetato de etilo al 5-50 % en hexanos). Las fracciones deseadas se combinaron y los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se trituró en acetato de etilo al 10% en hexanos, se filtró, se lavó con hexanos y se secó *in vacuo* para proporcionar 4-cloro-2-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (43,0 % de rendimiento) como un sólido bronceado pálido; MS (ESI)  $m/z$  314,0  $[M+1]^+$

**B. cis-4-((5-Ciano-2-(((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N-metilciclohexanocarboxamida.** 4-Cloro-2-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) se colocó en un matraz sellable con (1s,4s)-4-amino-N-metilciclohexanocarboxamida (1,0 equiv.), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,2 equiv.), y THF (0,1 M). El matraz se purgó con nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 18 h. El tratamiento estándar proporcionó cis-4-((5-ciano-2-(((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)pirimidin-4-il)amino)-N-metilciclohexanocarboxamida (48,2 % de rendimiento) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 8,73 (d,  $J = 5,08$  Hz, 1H), 8,64 - 8,69 (m, 1H), 8,29 (t,  $J = 5,66$  Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 5,08$  Hz, 1H), 7,53 - 7,66 (m, 1H), 7,00 - 7,12 (m, 1H), 4,62 - 4,73 (m, 2H), 3,69 (br. s., 1H), 2,53 - 2,61 (m, 3H), 2,15 - 2,30 (m, 1H), 1,70 - 1,97 (m, 2H), 1,42 - 1,62 (m, 3H), 1,15 - 1,27 (m, 3H). MS (ESI)  $m/z$  434,3  $[M+1]^+$

**Ejemplo 14:** **3-((4-(3-Hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido**



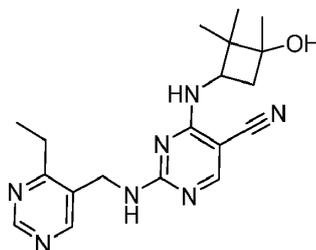
**A. 3-((4-(3-Hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido.** DIEA (3,0 equiv.) se colocó en un matraz sellable con 3-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido (1,0 equiv.), 3-amino-2,2,4,4-tetrametilciclobutanol (2,0 equiv.) (Ver J. Med. Chem. 2011, 54, 7693-7704 para preparación), y etanol. El matraz se purgó con nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 9 h. El tratamiento estándar proporcionó los siguientes compuestos. La estereoquímica se asignó en base a una actividad similar a la de otros compuestos proporcionados en esta invención en los ensayos bioquímicos descritos en esta invención.

**3-((4-((1R,3R)-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)metil)-4-**

(trifluorometil)piridina 1-óxido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,28 (d,  $J=6,25$  Hz, 1 H) 8,09 - 8,18 (m, 1 H) 8,00 - 8,08 (m, 1H) 7,96 (s, 1H) 7,75 (m, 1 H) 5,26 (m, 1 H) 4,60 (m, 2 H) 3,77 (m, 1 H) 3,34 (s, 1H) 0,71 - 1,15 (m, 12 H); MS (ESI)  $m/z$  480,0[M+1] $^+$ .

5 **3-((4-((1S,3S)-3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilciclobutilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)metil)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido.**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 8,27 (d,  $J=6,64$  Hz, 1 H) 8,06 - 8,17 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 5,12 (m, 1 H) 4,90 (br. s., 1 H) 4,60 (m, 2 H) 3,65 - 3,86 (m, 1 H) 3,26 (br. s., 1 H) 3,14 (m, 1 H) 0,68 - 0,93 (m, 12 H); MS (ESI)  $m/z$  480,0 [M+1] $^+$ .

10 **Ejemplo 15: 2-(((4-Etilpirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1S,3R)-3-hidroxi-2,2,3-trimetilciclobutil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo, 2-(((4-etilpirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2,3-trimetilciclobutil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



15 **A. 4-Etilpirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 3-oxopentanenitrilo (1,0 equiv.) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (4,3 M) en THF (1,6 M) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío para dar el 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxopentanenitrilo (0,98 equiv.) bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  152,1 [M+H] $^+$

20 Una mezcla de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxopentanenitrilo bruto (0,98 equiv.), clorhidrato de formamida (2,0 equiv.) y trietilamina (2,0 equiv.) en etanol (1,0 M) se sometió a reflujo durante 36 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para proporcionar el producto del título (rendimiento del 35%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9,20 (s, 1H), 8,83 (s 1H), 2,98 (d,  $J=7,6$  Hz, 2H), 1,32 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  134,1 [M+H] $^+$ .

25 **B. (4-Etilpirimidin-5-il)metanamina.** A una solución de 4-etilpirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) en MeOH (0,4 M) se añadió hidróxido de amonio y Níquel Raney. La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche y a continuación la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título en bruto (59%), que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  138,1 [M+H] $^+$ .

35 **C. 4-Cloro-2-(((4-etilpirimidin-5-il)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una mezcla de 2,4-dicloropirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv. 61,4) y (4-etilpirimidin-5-il)metanamina (1,0 equiv.) en isopropanol (0,2 M) se le añadió DIEA (2,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de amonio y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (11,4% de rendimiento) como un sólido marrón.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) 9,95 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 8,64 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J=19,6$  Hz, 1H), 4,70 (d,  $J=20,4$  Hz, 2H), 2,97-2,87 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  275,1 [M+H] $^+$ .

40 **D. Metil 2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxilato.** A una mezcla de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (1,0 equiv.), y zinc trifluorometanosulfonato (1,3 equiv.) se añadió metil acrilato (1,3 equiv.) con agitación en atmósfera de nitrógeno. A continuación se sonicó la mezcla resultante durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 8% en éter de petróleo) para producir el compuesto del título (37% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3,76 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

50 **E. 2,2-Dimetil-3-oxociclobutanocarboxílico ácido.** A una solución de metil 2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxilato (1,0 equiv.) en MeOH (1,1 M) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (4,48 N, 2,0 equiv.), y la mezcla resultante se agitó a 50°C por 2 h. Una vez completada la reacción, el exceso de MeOH se eliminó a presión reducida, y la mezcla se extrajo con éter dietílico, a continuación la solución acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico (4 N, 2,9

equiv.). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (88% de rendimiento) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 12,4 (br, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

5 **F. *terc*-Butil (2,2-dimetil-3-oxociclobutil)carbamato.** A una solución de 2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxílico ácido (1,0 equiv.) y trietilamina (1,5 equiv.) en tolueno (0,2 M) se añadió difenilfosforil azida (2,0 equiv.) lentamente en un baño de agua y hielo. A continuación la mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió *terc*-butanol (2,2 equiv.). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 15 horas.  
10 Después de que la mezcla se enfrió, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 7% en éter de petróleo) para proporcionar el producto del título (rendimiento del 16%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,81-4,70 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,37 (dd, *J*<sub>1</sub> = 18,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,0 Hz, 1H), 2,89 (dd, *J*<sub>1</sub> = 18,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,9 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

20 **G. *terc*-Butil (3-hidroxi -2,2,3-trimetilciclobutil)carbamato.** A una solución de *terc*-butil (2,2-dimetil-3-oxociclobutil)carbamato (1,0 equiv.) en THF anhidro (0,15 M) en nitrógeno se le añadió metil litio (1,6 M en éter, 4,0 equiv.) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 5% a 25% en éter de petróleo) para proporcionar el producto del título (30% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,65-4,52 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,01 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 230,2 [M+H]<sup>+</sup>.

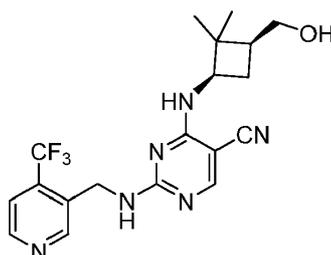
30 **H. 3-Amino-1,2,2-trimetilciclobutanol.** A una solución de *terc*-butil (3-hidroxi-2,2,3-trimetilciclobutil)carbamato (1,0 equiv.) en DCM anhidro (0,5 M) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 M) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la eliminación de los disolventes volátiles, el residuo se neutralizó con una solución de MeOH de amoniaco y la mezcla resultante final se concentró para dar el producto del título bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 130,1 [M+H]<sup>+</sup>

35 **I. 2-(((4-Etilpirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxi-2,2,3-trimetilciclobutil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo y 2-(((4-etilpirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1*R*,3*S*)-3-hidroxi-2,2,3-trimetilciclobutil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de etildiisopropilamina (2,0 equiv.), 3-amino-1,2,2-trimetilciclobutanol (1,0 equiv) y 4-cloro-2-(((4-etilpirimidin-5-il)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (2,0 equiv.) en dioxano (0,2 M) se calentó a 120°C durante 2 h en un reactor de microondas. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por procedimientos de separación quiral estándar para proporcionar los compuestos del título. La estereoquímica se asignó en base a una actividad similar a la de otros compuestos proporcionados en esta invención en los ensayos bioquímicos descritos en esta invención.

45 **2-(((4-Etilpirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxi-2,2,3-trimetilciclobutil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo** (Chiral HPLC 100% e.e., tiempo de retención = 2,63 min). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, T= 323 K) δ (ppm) 8,96 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,92-3,83- (m, 1H), 2,81 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,24 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,80 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 368,2 [M+H]<sup>+</sup>.

50 **2-(((4-Etilpirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1*R*,3*S*)-3-hidroxi-2,2,3-trimetilciclobutil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo** (Chiral HPLC 99% e.e., t.r. = 6,16 min). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, T= 323 K) δ 8,95 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 2,82 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,80 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 368,2 [M+H]<sup>+</sup>.

55 **Ejemplo 16: 4-(((1*R*,3*S*)-3-(Hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. Metil-2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxilato.** La suspensión de metil acrilato (1,3 equiv.), 1-cloro-*N,N*, 2-trimetilprop-1-en-1-amina (1,0 equiv.) y trifluorometanosulfonato de zinc (0,25 equiv.) se agitó para mezclar su contenido durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo  $N_2$ . A continuación la mezcla se sonicó (100 W) a 36-39°C durante 24 h. Una mezcla de THF:  $H_2O$  = 10: 1 fue añadida a la mezcla y se sonicó. La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo; éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1, 10: 1) para proporcionar el compuesto del título metil-2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxilato (29% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 3,73 (s, 3H), 3,51 (dd,  $J$  = 7,6 Hz, 18,4 Hz, 1H), 3,07 (q,  $J$  = 9,2 Hz, 18 Hz 1H), 2,94 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

**B. Metil-3-(hidroxiimino)-2,2-dimetil-ciclobutanocarboxilato.** Una mezcla de metil-2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxilato (1,0 equiv.), hidrocloreuro de hidroxilamina (1,4 equiv.) y bicarbonato de sodio (2,5 equiv.) se suspendió en MeOH (0,6 M) y se agitó a 11°C durante 12 h. El solvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto del título bruto metil-3-(hidroxiimino)-2,2-dimetil-ciclobutanocarboxilato (92,7% de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 3,73 (s, 3H), 3,27 (dd,  $J$  = 7,6 Hz, 18,4 Hz, 1H), 3,04 (q,  $J$  = 9,2 Hz, 18 Hz 1H), 2,89 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,40 (s, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,19 (s, 2H).

**C. Metil -3-amino-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato.** A una solución de metil 3-(hidroxiimino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato (1,0 equiv.) en MeOH (0,4 M) se le añadió hidróxido de amonio (0,2 M) y Níquel Raney (20 % en peso). La mezcla se agitó a 50°C bajo atmósferas de hidrógeno de 50 psi durante aproximadamente 6 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título bruto metil-3-amino-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato (82,3% de rendimiento) como un líquido verde. El producto se usó sin purificación adicional.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 3,56 (s, 3H), 2,50 (s, 0,4H), 2,14 (s, 0,24H), 1,94 (s, 0,35H), 1,71 (s, 0,73H), 1,05 (s, 2,0H), 0,76 (s, 2H).

**D. (3-Amino-2,2-dimetilciclobutil)metanol.** A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,8 equiv.) en THF seco (1,7 M) se le añadió una solución de metil-3-amino-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato bruto (1,0 equiv.) en THF seco (0,7 M) a 0°C. A continuación, la mezcla se agitó vigorosamente a 10°C durante 0,5 h, y a continuación se calentó a 35-40°C durante 12 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua, solución acuosa de hidróxido sódico (3 N) lentamente a 0°C y agua. La mezcla se agitó a 10°C durante 20 minutos, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título bruto (3-amino-2,2-dimetilciclobutil)metanol como una mezcla racémica (89,7% de rendimiento).

**E. Bencil-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato.** A una mezcla de 4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,0 equiv.) en solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1,3 equiv) en agua (1,7 M) y THF (1,4 M) se añadió cloroformiato de bencilo (2,1 equiv.) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 0,5 h. El disolvente acuoso se eliminó y el residuo se disolvió en  $H_2O$ , se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para proporcionar bencil-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutilo)carbamato como una mezcla racémica (59 % rendimiento). La mezcla racémica se purificó por cromatografía de fluido supercrítico quiral (columna: ChiralPak AY-H, 300 x 50 mm I.D.) usando 20% etanol/ $CO_2$ , velocidad de flujo = 200 mL/min, tiempo de ciclo 3 min para separar los isómeros. El primer pico de elución se usó en la siguiente reacción.

**F. 3-Amino-2, 2-dimetilciclobutil)metanol clorhidrato.** Bencil-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (pico 1, obtenido anteriormente) (1,0 equiv.) y paladio sobre carbono (10%) en MeOH (0,4 M) se agitó a temperatura ambiente bajo  $H_2$  a 40 psi durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH. La evaporación de los disolventes a presión reducida proporcionó el producto bruto 3-

amino-2,2-dimetilciclobutil)MeOH como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. El producto bruto se disolvió en HCl/MeOH (4N, 10,0 equiv.) a 0°C, agitado a 18°C durante 2 h, y el solvente se eliminó para dar un isómero simple de 3-amino-2, 2-dimetilciclobutil)MeOH clorhidrato (85% de rendimiento) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,21 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,29-3,40 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 1H), 2,06-2,09 (m, 1H), 1,87-1,88 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 25,2 Hz, 6H); MS(ESI) *m/z* (M+H)<sup>+</sup> 130,0

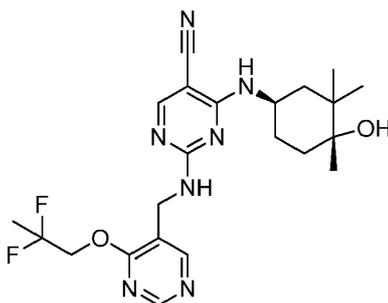
**G. 4-(((1R,3S)-3-(Hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** El compuesto aislado anteriormente, 3-amino-2,2-dimetilciclobutil)MeOH clorhidrato (1,0 equiv.) y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) se disolvieron en DIEA (3,0 equiv.) y etanol (0,4 M). La solución se calentó a 40°C durante 1 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo amarillo se purificó mediante cromatografía de biotage (0-60% acetato de etilo en hexanos, a continuación 60% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (96% de rendimiento). MS(ESI) *m/z* 278,6[M]<sup>+</sup>.

Los estudios de difracción de rayos X en cristal único se llevaron a cabo en un difractorómetro Bruker D8 Smart APEX CCD equipado con radiación K<sub>α</sub> de Cu (λ = 1,5478). Los cristales del compuesto sujeto se cultivaron mediante difusión de vapor de pentano en una solución de dicloroetano. Se montó un bloque incoloro de 0,115 x 0,087 x 0,082 mm en un Crioloop con aceite de Paratona. Los datos se recogieron en una corriente de gas nitrógeno a 100(2) K usando escaneos φ y ω. La distancia del cristal al detector fue de 50 mm usando un tiempo de exposición variable (2s-10s) dependiendo de θ con un ancho de escaneo de 1,0°. La recolección de datos se completó en un 98,2% a 68,00° en θ. Se recogieron un total de 23976 reflexiones cubriendo los índices., -13<=h<=13, -8<=k<=9, -28<=l<=28. Se encontró que 7222 reflexiones eran independientes de la simetría, con un R<sub>int</sub> de 0,0328. La indexación y el refinamiento celular unitario indicaron una red monoclinica primitiva. Se encontró que el grupo espacial era P2<sub>1</sub>. Los datos se integraron con el programa de software Bruker SAINT y se escalaron con el programa de software SADABS. La solución por procedimientos directos (SHELXS) produjo un modelo de fases completo consistente con la estructura propuesta. Se determinó que la estereoquímica absoluta era consistente con todos los átomos que no son de hidrógeno, que se refinaron anisotrópicamente por mínimos cuadrados de matriz completa (SHELXL-2013). Todos los átomos de hidrógeno se colocaron utilizando un modelo de conducción. Sus posiciones estaban restringidas en relación con su átomo padre utilizando el comando HFIX apropiado en SHELXL-2013. Se determinó que la estereoquímica absoluta era consistente con 4-(((1R,3S)-3-hHidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.

**H. 4-(((1R,3S)-3-(Hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1R,3S)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** 4-(((1R,3S)-3-(Hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.) y ácido 3-clorobenzoperoxoico (2,2 equiv.) se combinaron en DCM (0,2 M) y se dejaron agitar a temperatura ambiente. Después de 16 h, la solución se añadió a un embudo de separación con DCM adicional y la capa orgánica se lavó con bisulfato de sodio saturado, seguido de bicarbonato de sodio saturado y finalmente solución de cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (71% de rendimiento). MS(ESI) *m/z* 311,3[M+1]<sup>+</sup>.

**I.4-(((1R,3S)-3-(Hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1R,3S)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1R,3S)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (1,0 equiv.), (4-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina clorhidrato (1,0 equiv.) y DIEA (3,0 equiv.) se combinó en etanol (0,1 M) y se calentó a 80°C. Después de 2 h, la reacción mezclada se trató usando procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 45%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,71 (d, *J* = 5,08 Hz, 1 H), 8,57 - 8,65 (m, 1 H), 8,15 - 8,25 (m, 2 H), 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 7,19 - 7,32 (m, 1 H), 4,70 (d, *J* = 5,08 Hz, 2 H), 4,23 (t, *J* = 4,88 Hz, 1 H), 3,96 (q, *J* = 8,33 Hz, 1 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 1,73 - 1,96 (m, 2 H), 1,53 - 1,68 (m, 1 H), 1,20 (s, 1 H), 0,86 (s, 1 H), 0,62 - 0,77 (m, 6 H): MS(ESI) *m/z* 407,3[M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 17: 2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1R,4R)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. terc-butil ((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)carbamato.** A una solución de (1S,4R)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,00 g, 6,99 mmol) en THF (22 mL) se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (1,81 g, 8,39 mmol) lentamente a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua 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 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un producto bruto como un aceite amarillo (2,00 g bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI)  $m/z$  244,2 [M+H]<sup>+</sup>

**B. (R)-terc-butil-(3,3-Dimetil-4-oxociclohexil)carbamato.** A una solución de terc-butil-((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)carbamato (2 g bruto) en DCM (110 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (4,24 g, 10 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por columna de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 6% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,10 g, 4,56 mmol, 65% de rendimiento en dos etapas). MS (ESI)  $m/z$  242,2 [M+H]<sup>+</sup>

**C. terc-butil-((1R)-4-Hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)carbamato.** A una solución de (R)-terc-butil-(3,3-dimetil-4-oxociclohexil)carbamato (550 mg, 2,28 mmol) en éter dietílico (15 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M, 3,00 mL) a -30°C a -40°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 h y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 12% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (520 mg, 5,02 mmol, 88% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  258,2 [M+H]<sup>+</sup>

**D. (4R)-4-Amino-1,2,2-trimetilciclohexanol.** A una solución de terc-butil-((1R)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)carbamato (520 mg, 2,15 mmol) en DCM (6,00 mL) se le añadió TFA (3,00 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío para dar un producto bruto (450 mg, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  158,1 [M+H]<sup>+</sup>

**E. 4-((1R,4R)-4-Hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una mezcla de (4R)-4-amino-1,2,2-trimetilciclohexanol (323 mg, 2,06 mmol) y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (450 mg, bruto) en iso-propanol (5,00 mL) se añadió DIEA (800 mg, 6,60 mmol). La solución resultante se agitó a 90°C durante 1,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 1,24 mmol, 60% de rendimiento). El compuesto del título se separó adicionalmente mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: AD, 0,46 cm I.D. x 15 cm L; Fase móvil: CO<sub>2</sub> / EtOH / DEA=70/30/0,1 (v/v/v); Flujo: 1,5 ml/min; WL: UV 254 nm; T= 35°C) para proporcionar los compuestos del título.

**4-((1R,4R)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo** (120 mg, 0,391 mmol, SFC quiral: d.e. = 100%).

**4-((1R,4S)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo** (240 mg, 0,782 mmol, SFC quiral: d.e. = 100%).

**F. 4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una suspensión de hidruro de sodio (60% disperso en aceite mineral, 315 mg, 7,88 mmol) en THF (20 mL) se añadió 2,2-difluoropropan-1-ol (757 mg, 7,88 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. A continuación se añadió 4-cloropirimidina-5-carbonitrilo (1,00 g, 7,16 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con solución

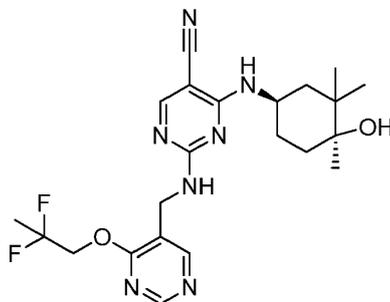
acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por columna de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 12% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (850 mg, 4,27 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI)  $m/z$  200,0  $[M+H]^+$

**G. (4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metanamina.** A una solución de 4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidina-5-carbonitrilo (850 mg, 4,27 mmol) en THF (30 mL) se añadió Níquel Raney (600 mg). La mezcla se desgasificó al vacío durante 10 minutos, y a continuación se hidrogenó bajo un globo completamente inflado a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta se lavó con acetato de etilo (200 mL). El filtrado se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetoneitrilo al 5% a 60% en agua) para dar el producto (260 mg, 1,28 mmol, 30% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI)  $m/z$  204,0  $[M+H]^+$

**H. 4-(((1R,4R)-4-Hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,4R)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (80 mg, 0,261 mmol) en DCM (3,00 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 114 mg, 0,653 mmol) en baño de agua con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio, a continuación con solución acuosa de carbonato de potasio. Las capas orgánicas separadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título bruto (90 mg bruto). MS (ESI)  $m/z$  323,1, 339,1  $[M+H]^+$ .

**I.2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1R,4R)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,4R)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (90 mg, bruto) en THF (2,8 mL) se añadió 4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metanamina (50 mg, 0,246 mmol) y DIEA (100 mg, 0,738 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (34,2 mg, 0,074 mmol, 30% de rendimiento).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) 8,70 (s, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,70 (t,  $J=12,0$  Hz, 1H), 4,64-4,59 (m, 2H), 4,18-4,15 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 3H), 1,68-1,41 (m, 6H), 1,32-1,30 (s, 3H), 0,92-0,85 (s, 6H). MS (ESI)  $m/z$  462,2  $[M+H]^+$ .

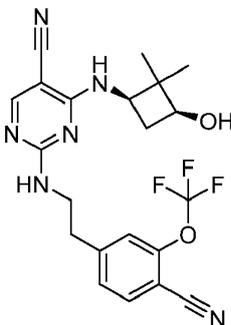
**Ejemplo 18: 2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. terc-butil-((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)carbamato.** A una solución de (1S,4R)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,00 g, 6,99 mmol) en THF (22 mL) se añadió di-terc-butil bicarbonato (1,81 g, 8,39 mmol) lentamente a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua 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 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un producto bruto como un aceite amarillo (2,00 g bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI)  $m/z$  244,2  $[M+H]^+$

**B. (R)-terc-butil-(3,3-Dimetil-4-oxociclohexil)carbamato.** A una solución de terc-butil-((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)carbamato (2 g bruto) en DCM (110 mL) se añadió periodinano de Dess-Martin (4,24 g, 10 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas separadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por columna de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 6% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,10 g, 4,56 mmol, 65% de rendimiento en dos etapas). MS (ESI)  $m/z$  242,2  $[M+H]^+$

- 5 **C. terc-butil-((1R)-4-Hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)carbamato.** A una solución de (R)-terc-butil-(3,3-dimetil-4-oxociclohexil)carbamato (550 mg, 2,28 mmol) en éter dietílico (15 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M, 3,00 mL) a -30°C a -40°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 h y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 12% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (520 mg, 5,02 mmol, 88% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  258,2 [M+H]<sup>+</sup>
- 10 **D. (4R)-4-Amino-1,2,2-trimetilciclohexanol.** A una solución de terc-butil-((1R)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)carbamato (520 mg, 2,15 mmol) en DCM (6,00 mL) se le añadió TFA (3,00 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío para dar un producto bruto (450 mg, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  158,1 [M+H]<sup>+</sup>
- 15 **E. 4-(((1R,4R)-4-Hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una mezcla de (4R)-4-amino-1,2,2-trimetilciclohexanol (323 mg, 2,06 mmol) y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (450 mg, bruto) en iso-propanol (5,00 mL) se añadió DIEA (800 mg, 6,60 mmol). La solución resultante se agitó a 90°C durante 1,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 1,24 mmol, 60% de rendimiento). El compuesto del título se separó adicionalmente por cromatografía de fluido supercrítico (columna: AD, 0,46 cm I.D.). × 15 cm L; Fase móvil: CO<sub>2</sub> / EtOH/ DEA=70/30/0,1 (v/v/v); Flujo: 1,5 ml/min; WL: UV 254 nm; T= 35°C) para dar los compuestos del título.
- 20 **4-(((1R,4R)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo** (120 mg, 0,391 mmol, SFC quiral: d.e. = 100%).
- 25 **4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo** (240 mg, 0,782 mmol, SFC quiral: d.e. = 100%).
- 30 **F. 4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una suspensión de hidruro de sodio (60% disperso en aceite mineral, 315 mg, 7,88 mmol) en THF (20 mL) se añadió 2,2-difluoropropan-1-ol (757 mg, 7,88 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió 4-cloropirimidina-5-carbonitrilo (1,00 g, 7,16 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por columna de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 12% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (850 mg, 4,27 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI)  $m/z$  200,0 [M+H]<sup>+</sup>
- 35 **G. (4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metanamina.** A una solución de 4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidina-5-carbonitrilo (850 mg, 4,27 mmol) en THF (30 mL) se añadió Níquel Raney (600 mg). La mezcla se desgasificó al vacío durante 10 minutos, y a continuación se hidrogenó bajo un globo completamente inflado a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta se lavó con acetato de etilo (200 mL). El filtrado se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 5% a 60% en agua) para dar el producto (260 mg, 1,28 mmol, 30% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI)  $m/z$  204,0 [M+H]<sup>+</sup>
- 40 **H. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (80 mg, 0,261 mmol) en DCM (3,00 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 114 mg, 0,653 mmol) en baño de agua con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio, a continuación con solución acuosa de carbonato de potasio. Las capas orgánicas separadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto bruto (90 mg bruto). MS (ESI)  $m/z$  323,1, 339,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 **I. 2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3,4-trimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (90 mg, bruto) en THF (2,8 mL) se añadió 4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metanamina (50 mg, 0,246 mmol) y DIEA (100 mg, 0,738 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (38,7 mg, 0,084 mmol, 34% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,90 (s, 1H), 8,57-8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,81-4,78 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 3H), 1,92-1,68 (m, 6H), 1,47-1,45 (m, 3H), 1,09-1,01 (m, 6H). MS (ESI)  $m/z$  462,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- 50 **55**
- 60

**Ejemplo de Referencia 19: 2-((4-Ciano-3-(trifluorometoxi)fenetil)amino)-4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**

5

10 **A. Metil-4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoato.** Una mezcla de ácido 4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoico (8,88 g, 40,2 mmol), MeOH (142 mL) y ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4,0 M, 142 mL, 568 mmol) se agitó a temperatura ambiente por 72 h. Después de eliminar el disolvente orgánico, el pH del residuo se ajustó a pH 8 y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (9,3 g, 39,6 mmol, 95% de rendimiento).. MS (ESI) m/z 236,1 [M+1]<sup>+</sup>.

15 **B. Metil-4-bromo-3-(trifluorometoxi)benzoato.** A una mezcla de metil-4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoato (9,3 g, 39,6 mmol) y terc-butilnitrito (6,77 mL, 57,6 mmol) en acetonitrilo (300 mL) y agua (30 mL) se añadió bromuro cúprico (10,3 g, 46,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 75°C durante 1,5 h. La reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (10,6 g, 35,6 mmol, 90% de rendimiento). MS (ESI) m/z 299,1, 300,1 [M+1]<sup>+</sup>.

20 **C. (4-Bromo-3- (trifluorometoxi) fenil) metanol.** A una solución de borohidruro de litio (1,16 g, 53,4 mmol) en THF (100 mL) se añadió metil 4-bromo-3-(trifluorometoxi)benzoato (10,6 g, 35,6 mmol) a 0°C, y la solución resultante se calentó a 70°C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción fue interrumpida con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el producto del título bruto (9,17 g, 34 mmol). MS (ESI) m/z 270,1 [M]<sup>+</sup>, 272,1 [M+2]<sup>+</sup>.

25 **D. 1-Bromo-4-(bromometil)-2-(trifluorometoxi)benceno.** A una mezcla de (4-bromo-3- (trifluorometoxi)fenil)MeOH (5 g, 18,5 mmol) y trifenilfosfina (8,24 g, 31,45 mmol) en DCM seco (50 mL) se añadió N-bromosuccinimida (5,83 g, 32,92 mmol) a -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h en nitrógeno. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,3 g, 12,9 mmol, 67% de rendimiento, en dos etapas). MS (ESI) m/z 332,8, 334,8, 336,8 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **E. 2- (4-Bromo-3-(trifluorometoxi)fenil)acetónitrilo.** A una mezcla de 1-bromo-4-(bromometil)-2-(trifluorometoxi)benceno (1 g, 3,0 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (5 mL) se añadió cianuro de potasio (390 mg, 6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85°C durante 2 h. Se añadió bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el producto del título bruto (800 mg, 2,86 mmol). MS (ESI) m/z 279,9 [M]<sup>+</sup>, 281,1 [M+2]<sup>+</sup>.

35 **F. 2-(4-Bromo-3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina.** A una solución de 2-(4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenil)acetónitrilo (800 mg, 2,86 mmol) en THF (40 mL) se le añadió una solución de complejo de borano dimetil sulfuro en THF (2 M, 2,15 mL, 4,3 mmol) a 0°C. La solución resultante se calentó a 75°C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con MeOH (10 mL) a 0°C y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título bruto (720 mg, 2,54 mmol). MS (ESI) m/z 283,9 [M]<sup>+</sup>, 291,1 [M+2]<sup>+</sup>.

40 **G. terc-butil-4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenilcarbamato.** A una solución de 2-(4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina (720 mg, 2,54 mmol) en THF (10 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (575 mg, 2,66 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 75°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% de acetato de etilo

50



**B. 2,2-Difluoropropil metanosulfonato.** A una mezcla de 2,2-difluoropropan-1-ol (2,00 g, 20,8 mmol) y TEA (3,16 g, 31,25 mmol) en DCM seco (20 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,84 g, 24,96 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto del título (2,70 g, 15,52 mmol, 75% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**C. terc-butil-4-(2,2-Difluoropropoxi)fenetilcarbamato.** Una mezcla de terc-butil-4-hidroxifenilcarbamato (700 g, 2,94 mmol), 2,2-difluoropropil metanosulfonato (668 mg, 3,84 mmol) y carbonato de cesio (1,92 g, 5,88 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 115°C en un reactor de microondas durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (22% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 0,41 mmol, 14% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  316,1 [M+H]<sup>+</sup>

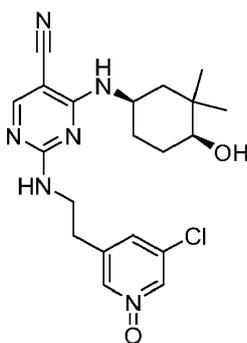
**D. 2-(4-(2,2-Difluoropropoxi)fenil)etanamina.** A una solución de terc-butil-4-(2,2-difluoropropoxi)fenetilcarbamato (95 mg, 0,30 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (1 mL) a 0~5°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (70 mg bruto). MS (ESI)  $m/z$  216,1 [M+H]<sup>+</sup>

**E. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (2,15 g, 11,6 mmol), (1S,4R)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,51 g, 10,5 mmol) y DIEA (2,72 mg, 21,1 mmol) en isopropanol (30 mL) se calentó a 100°C durante 3 h. Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15% en petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2,2 g, 7,53 mmol, rendimiento: 72%). MS (ESI)  $m/z$  293,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**F. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,02 g, 3,48 mmol) en DCM seco (20 mL) se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (85%, 1,78 g, 8,79 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, bruto) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI)  $m/z$  309,2, 325,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**J. 2-((4-(2,2-Difluoropropoxi)fenetil)amino)-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (90 mg, 0,28 mmol), 2-(4-(2,2-difluoropropoxi)fenil)etanamina (70 mg bruto) y DIEA (85 mg, 0,66 mmol) en THF (2 mL) fue agitado a 100°C en un reactor de microondas durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por procedimientos estándar para dar el producto del título (38,6 mg, 0,084 mmol, 28% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,15-7,97 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,87 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,39-4,22 (m, 1H), 4,12 (t,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 3,66-3,49 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,88-2,77 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,80-1,42 (m, 8H), 1,03-0,95 (m, 6H). MS (ESI)  $m/z$  460,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 21: 3-Cloro-5-(2-((5-ciano-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)pirimidin-2-il)amino)etil)piridina 1-óxido**



**A. (5-Cloro-piridin-3-il)-metanol.** A una solución de ácido 5-cloro-nicotínico (2 g, 12,7 mmol) y TEA (1,52 g, 15 mmol) en THF (30 mL) se añadió lentamente cloroformiato de metilo (1,42 g, 15 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro de amonio saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró para dar el producto bruto (2,8 g, bruto), que se disolvió en THF (40 mL) y se enfrió a -78°C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (570 mg, 15 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 9,72 mmol, 76% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  144,1 [M+H]<sup>+</sup>

**B. (5-Cloropiridin-3-il)metil metanosulfonato.** A una mezcla de (5-cloropiridin-3-il)MeOH (1,60 g, 11,3 mmol) y TEA (1,7 g, 16,8 mmol) en DCM seco (30 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,53 g, 13,4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar un compuesto del título bruto (2,09 g, bruto) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  222,0 [M+H]<sup>+</sup>

**C. 3-Cloro-5-(isocianometil)piridina.** A una mezcla de (5-cloropiridin-3-il)metanosulfonato de metilo (2,09 g, bruto) en EtOH (45 mL) y agua (5 mL) se le añadió cianuro de potasio (926 mg, 14,3 mmol), y la mezcla resultante fue agitada a 85°C durante 2 h. Se añadió bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (820 mg, 5,43 mmol, 48% de rendimiento, 2 etapas). MS (ESI)  $m/z$  153,1 [M+H]<sup>+</sup>

**D. 2-(5-Cloropiridin-3-il)etanamina.** A una solución de 3-cloro-5-(isocianometil)piridina (810 mg, 5,36 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió Níquel Raney y amoníaco. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto (780 mg bruto). MS (ESI)  $m/z$  157,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**E. terc-butil-(2-(5-Cloropiridin-3-il)etil)carbamato.** A una solución de 2-(5-cloropiridin-3-il)etanamina (780 mg, bruto) en THF (10 mL) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,1 g, 5,1 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (650 mg, 2,54 mmol, 48% de rendimiento, 2 etapas). MS (ESI)  $m/z$  257,1 [M+H]<sup>+</sup>

**F. 3-(2-((terc-Butoxicarbonil)amino)etil)-5-cloropiridina 1-óxido.** A una solución de terc-butil-(2-(5-cloropiridin-3-il)etil)carbamato (93 mg, 0,36 mmol) en DCM (4 mL) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 94,8 mg, 0,54 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se inactivó con solución acuosa de tiosulfato de sodio y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (90 mg, bruto). MS (ESI)  $m/z$  273,1 [M+H]<sup>+</sup>

**G. 3-(2-Aminoetil)-5-cloropiridina-1-óxido.** A una solución de 3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-5-cloropiridina-1-óxido (90 mg, bruto) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1,5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto del título bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional (80 mg bruto). MS (ESI)  $m/z$  173,1 [M+H]<sup>+</sup>.

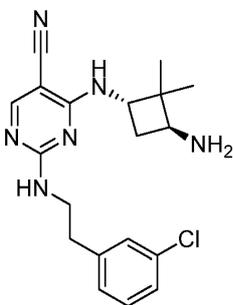
**H. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (2,15 g, 11,6 mmol), (1S,4R)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,51 g, 10,5 mmol) y DIEA (2,72 mg, 21,1 mmol) en isopropanol (30 mL) se calentó a 100°C durante 3 h. Después de eliminar los disolventes orgánicos a presión reducida, el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15% en petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2,2 g, 7,53 mmol, rendimiento de 72%). MS (ESI)  $m/z$  293,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**I. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,02 g, 3,48 mmol) en DCM seco

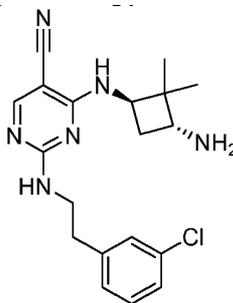
(20 mL) se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (85%, 1,78 g, 8,79 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, bruto) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI)  $m/z$  309,2, 325,2  $[M+H]^+$ .

**J. 3-cloro-5-(2-((5-ciano-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)pirimidin-2-il)amino)etil)piridina-1-óxido.** Una mezcla de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo (80 mg, bruto), 3-(2-aminoetil)-5-cloropiridina-1-óxido (80 mg, bruto) y DIEA (169 mg, 1,31 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 85°C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por métodos estándar para proporcionar el producto del título (32,6 mg, 0,08 mmol, 22% de rendimiento, en tres etapas).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) 8,30 (s, 1H), 8,16(s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,42-3,40 (s, 1H), 2,99-2,93 (m, 2H), 1,95-1,50 (m, 6H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  417,2  $[M+H]^+$

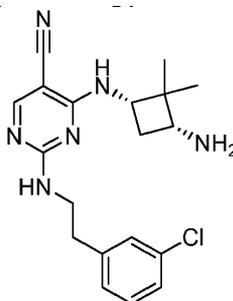
**Ejemplo de Referencia 22: 4-(((1S,3S)-3-Amino-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-((3-clorofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



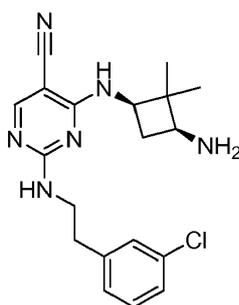
**4-(((1R,3R)-3-Amino-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-((3-clorofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**4-(((1S,3R)-3-Amino-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-((3-clorofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**4-(((1R,3S)-3-Amino-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-((3-clorofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. Metil-2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxilato.** A una mezcla de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (15 mL, 114 mmol) y trifluorometanosulfonato de zinc (9,3 g, 142 mmol) se añadió acrilato de metilo (12,6 mL, 142 mmol) mientras se agitaba bajo nitrógeno. A continuación la mezcla resultante se ultrasonicó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 5-8% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (5,8 g, 37,2 mmol, 33% de rendimiento) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 3,76 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

**B. 2,2-Dimetil-3-oxociclobutanocarboxílico ácido.** A una solución de metil-2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxilato (5,0 g, 32,1 mmol) en MeOH (37,5 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (4,48 N, 18,5 mL, 84 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 h. Una vez completado, el exceso de MeOH se eliminó a presión reducida y la mezcla se extrajo con éter dietílico (15 mL). La solución acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico (4 N, 30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (3,9 g, 27,5 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 12,4 (br, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

**C. *tert*-butil-(2,2-Dimetil-3-oxociclobutil)carbamato.** A una solución de 2,2-dimetil-3-oxociclobutanocarboxílico ácido (3,9 g, 27,5 mmol) y TEA (5,75 g, 57 mmol) en tolueno (160 mL) se añadió difenilfosforil azida (11,5 mL, 57 mmol) lentamente bajo enfriamiento en un baño de agua y hielo. La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió *tert*-butanol (82 mL, 925 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio acuoso (150 mL) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 2-7% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 3,05 mmol, 11% de rendimiento) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,81-4,70 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,37 (dd, *J*<sub>1</sub> = 18,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,0 Hz, 1H), 2,89 (dd, *J*<sub>1</sub> = 18,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,9 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

**D. *tert*-butil-(3-(Hidroxiimino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato oxima.** Una mezcla de *tert*-butil-(2,2-dimetil-3-oxociclobutil)carbamato (645 mg, 3,00 mmol), hidrocloreuro de hidroxilamina (312 mg, 4,50 mmol) y carbonato de sodio (240 mg, 2,25 mmol) en MeOH y agua (7 mL y 7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título bruto (730 mg, bruto) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 229,2 [M+H]<sup>+</sup>

**E. *tert*-butil-(3-Amino-2,2-dimetilciclobutil)carbamato.** A una solución de *tert*-butil-(3-(hidroxiimino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato oxima (730 mg, bruto) en MeOH y amoníaco (12,5 mL y 2,5 mL) se le añadió Raney-Ni (430 mg, bruto) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró mediante celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2-5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (490 mg, 2,29 mmol, 76% de rendimiento en dos etapas). MS (ESI) *m/z* 215,2 [M+H]<sup>+</sup>

**F. 4-Cloro-2-((3-clorofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina-5-carbonitrilo (5,0 g, 28,90 mmol), 2-(3-clorofenil)etanamina (4,78 g, 28,9 mmol) y DIEA (7,45 g, 57,8 mmol) en THF (50 mL) se agitó a 50°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (80 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto

bruto, que se trató con acetato de etilo (30 mL) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (3,20 g, 10,92 mmol, 38% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  293,1, 294,1  $[M+H]^+$ .

**G. terc-butil-((1S,3S)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato, terc-butil-((1R,3R)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato, terc-butil-((1R,3S)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato y terc-butil-((1S,3R)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato.** A una mezcla de 4-cloro-2-((3-clorofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (600 mg, 2,04 mmol) y terc-butil-(3-amino-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (490 mg, 2,29 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió DIEA (738 mg, 5,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a 125°C bajo irradiación de microondas durante 5 h. Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de amoníaco. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (10% a 33% de acetato de etilo en petróleo) para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 1,30 mmol, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. El producto racémico (500 mg, 1,06 mmol) se separó por cromatografía de fluido supercrítico preparativo quiral (columna quiral: OJ, Tamaño de columna: 0,46 cm I.D. x 25 cm L, 5  $\mu$ m; Fase móvil: CO<sub>2</sub>: MeOH: DEA = 60:40:0,1, Flujo: 2,5 mL/min, 220 nm T = 35°C) para dar cuatro isómeros: **terc-butil-((1S,3S)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato** (pico 1, 100 mg, 0,21 mmol, 20% de rendimiento, RT = 7,88 min, d.e.= 100%, e.e. = 100%), **terc-butil-((1R,3R)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato** (pico 3, 102 mg, 0,22 mmol, 20% de rendimiento, RT = 9,37 min, d.e.= 100%, e.e. = 100%), **terc-butil-((1R,3S)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato** (pico 2, 85 mg, 0,18 mmol, 17% de rendimiento, RT = 8,29 min, d.e.= 100%, e.e. = 100%) y **terc-butil-((1S,3R)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato** (pico 4, 82 mg, 0,17 mmol, 17% de rendimiento, RT = 10,96 min, d.e.= 100%, e.e. = 100%). MS (ESI)  $m/z$  471,2  $[M+H]^+$

**H. 4-(((1S,3S)-3-Amino-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-((3-clorofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de terc-butil-((1S,3S)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (100 mg, 0,21 mmol) en DCM seco (2 mL) se añadió TFA (1,5 mL) gota a gota bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la eliminación de los disolventes orgánicos, el residuo se neutralizó con amoníaco y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (49,7 mg, 0,13 mmol, 64% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) 8,06 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 4H), 4,33 (dd,  $J_1 = 5,6$  Hz,  $J_2 = 9,2$  Hz, 1H), 3,72-3,50 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (s 3H). MS (ESI)  $m/z$  371,2  $[M+H]^+$ .

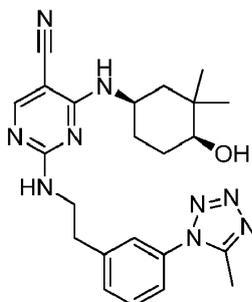
**4-(((1R,3R)-3-Amino-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-((3-clorofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de terc-butil-((1R,3R)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (102 mg, 0,22 mmol) en DCM seco (2 mL) se añadió TFA (1,5 mL) gota a gota bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la eliminación de los disolventes orgánicos, el residuo se neutralizó con amoníaco y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por métodos estándar para proporcionar el compuesto del título (43,8 mg, 0,118 mmol, 54% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) 8,06 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 4H), 4,33 (dd,  $J_1 = 5,6$  Hz,  $J_2 = 9,2$  Hz, 1H), 3,72-3,50 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (s 3H). MS (ESI)  $m/z$  371,2  $[M+H]^+$ .

**4-(((1S,3R)-3-Amino-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-((3-clorofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de terc-butil-((1S,3R)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (85 mg, 0,18 mmol) en DCM seco (2 mL) se añadió TFA (1,5 mL) gota a gota bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la eliminación de los disolventes orgánicos, el residuo se neutralizó con amoníaco y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por métodos estándar para proporcionar el compuesto del título (48,7 mg, 0,131 mmol, 73% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) 8,04 (s, 1H), 7,27-7,14 (m, 4H), 4,16-3,97 (m, 1H), 3,74-3,49 (m, 2H), 2,90-2,85 (m, 3H), 2,60-2,49 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 0,92 (s 3H). MS (ESI)  $m/z$  371,2  $[M+H]^+$ .

**4-(((1R,3S)-3-Amino-2,2-dimetilciclobutil)amino)-2-((3-clorofenil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de terc-butil-((1R,3S)-3-((2-((3-clorofenil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (82 mg, 0,17 mmol) en DCM seco (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL) gota a gota bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la eliminación de los disolventes orgánicos, el residuo se neutralizó con amoníaco y se extrajo con DCM. Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por métodos estándar para proporcionar el compuesto del título (34,3 mg, 0,092 mmol, 55% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) 8,04 (s, 1H), 7,27-7,14 (m, 4H), 4,16-3,97 (m, 1H), 3,74-3,49 (m, 2H), 2,90-2,85 (m, 3H), 2,60-2,49 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 0,92 (s 3H). MS (ESI) m/z 371,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo de Referencia 23: 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexilamino)-2-(3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenetilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. (3-Amino-fenil)-acetonitrilo.** Una mezcla de (3-nitro-fenil)-acetonitrilo (2,00 g, 12,35 mmol), polvo de hierro (2,07 g, 37,03 mmol) y cloruro de amoníaco (1,96 g, 37,03 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (4 mL) se sometió a reflujo a 85°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOH. El filtrado combinado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,57 g, 11,89 mmol, rendimiento del 96%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 133,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**B. N-(3-Cianometil-fenil)-acetamida.** A una mezcla de (3-amino-fenil)-acetonitrilo (500 mg, 3,79 mmol) y TEA (498 mg, 4,93 mmol) se agregó cloruro de acetilo (387 mg, 4,93 mmol) lentamente a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amoníaco acuoso y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (558 mg, 3,20 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 175,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**C. [3-(5-Metil-tetrazol-1-il)-fenil]-acetonitrilo.** A una solución de N-(3-cianometil-fenil)-acetamida (500 mg, 2,87 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 mL) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,62 g, 5,74 mmol) lentamente a -5°C. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, se añadió trimetilsililazida (1,32 g, 11,48 mmol) lentamente manteniendo la temperatura por debajo de -5°C. La mezcla resultante se agitó a -5°C durante 1 h. La reacción se vertió en cloruro de amoníaco acuoso enfriado y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1-2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 1,31 mmol, 45% de rendimiento) como un sólido amarillo MS (ESI) m/z 199,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**D. 2-[3-(5-Metil-tetrazol-1-il)-fenil]-etilamina.** A una solución de [3-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenil]-acetonitrilo (180 mg, 0,90 mmol) en THF (3 mL) se añadió una solución de complejo de borano-metil sulfuro en THF (2M, 0,8 mL, 1,60 mmol) lentamente a 0°C y la mezcla resultante se sometió a reflujo a 80°C bajo nitrógeno por 2 h. La reacción se interrumpió con MeOH y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10-26% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 0,42 mmol, 46% de rendimiento). MS (ESI) m/z 204,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

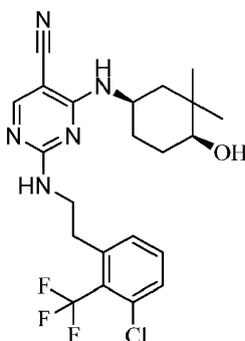
**F. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (2,15 g, 11,6 mmol), (1S,4R)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,51 g, 10,5 mmol) y DIEA (2,72 g, 21,1 mmol) en isopropanol (30 mL) se calentó a 100°C durante 3 h. Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15% en petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2,2 g, 7,53 mmol, rendimiento de 72%). MS (ESI) m/z 293,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**G. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,02 g, 3,48 mmol) en DCM seco (20 mL) se

añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (85%, 1,78 g, 8,79 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, bruto) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 309,2, 325,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**H. 4-((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexilamino)-2-(3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenetilamino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 2-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)etanamina (85 mg, 0,42 mmol), 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo (90 mg, 0,27 mmol) y DIEA (105 mg, 0,81 mmol) se agitó a 100°C bajo irradiación de microondas durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por métodos estándar para dar el compuesto del título (44,3 mg, 0,073 mmol, 21% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 7,92 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,68-3,49 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,79-1,22 (m, 6H), 0,88-0,83 (m, 6H). MS (ESI) m/z 448,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 24: 2-((3-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)amino)-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. (3-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)metanol.** A una solución de 3-cloro-2-(trifluorometil)benzoico ácido (0,15 g, 0,668 mmol) en THF (5 mL) se le añadió gota a gota una solución de complejo de sulfuro de dimetil borano en THF (2 M, 0,70 mL, 1,40 mmol) a 0°C a 5°C. La solución resultante se calentó a 75°C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con MeOH (1 mL) a 0°C y se concentró al vacío para dar el producto del título bruto (0,12 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,66-7,64 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 4,90 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 2,0 Hz, 1H).

**B. 3-Cloro-2-(trifluorometil)bencil metanosulfonato.** A una mezcla de (3-cloro-2-(trifluorometil)fenil) MeOH (0,12 g, bruto) y TEA (0,115 g, 1,14 mmol) en DCM seco (5 mL) se añadió cloruro de metanosulfonyl (98,0 mg, 0,855 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar un producto del título bruto (0,150 g). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,62-7,43 (m, 3H), 5,41 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H).

**C. 2-(3-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)acetoniitrilo.** A una mezcla de 3-cloro-2-(trifluorometil)bencil metanosulfonato (0,150 g, bruto) y trimetilsilanocarbonitrilo (119 mg, 1,2 mmol) en acetoniitrilo (5 mL) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 1,2 mL, 1,2 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se trató con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 3,03 mmol, 68% de rendimiento en tres etapas) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,56-7,48 (m, 3H), 3,99 (d, J = 2,0 Hz, 2H).

**D. 2-(3-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)etanamina.** A una solución de 2-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)acetoniitrilo (0,10 g, 3,03 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió Níquel Raney (100 mg). La mezcla se desgasificó al vacío durante 10 min, y a continuación se hidrogenó bajo un globo completamente inflado a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta se lavó con MeOH (10 mL). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto bruto (100 mg). MS (ESI) m/z 224,1 [M+H]<sup>+</sup>.

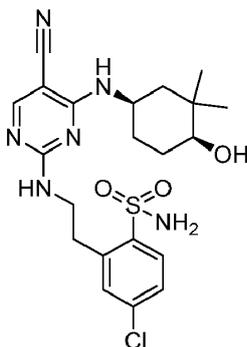
**E. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metil)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloro-

2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (2,15 g, 11,6 mmol), (1S,4R)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,51 g, 10,5 mmol) y DIEA (2,72 mg, 21,1 mmol) en isopropanol (30 mL) se calentó a 100°C durante 3 h. Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15% en petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2,2 g, 7,53 mmol, rendimiento de 72%). MS (ESI)  $m/z$  293,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**F. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,02 g, 3,48 mmol) en DCM seco (20 mL) se añadió ácido m-cloroperóxibenzoico (85%, 1,78 g, 8,79 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto del título (0,9 g, bruto) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI)  $m/z$  309,2, 325,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**G. 2-((3-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)amino)-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo (75 mg, 0,23 mmol), 2-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)etanamina (100 mg, bruto) y DIEA (85 mg, 0,66 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por métodos estándar para dar el compuesto del título (42,2 mg, 0,090 mmol, 39% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,10-8,03 (m, 1H), 7,48-4,41 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 2H), 1,88-1,44 (m, 6H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  468,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 25: 4-Cloro-2-(2-(5-ciano-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexilamino)pirimidin-2-ilamino)etil)bencenosulfonamida**



**A. N-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-acetamida.** A una solución de 2-(3-clorofenil)-etilamina (3,00 g, 19,28 mmol) y TEA (2,9 g, 28,92 mmol) en DCM anhidro (30 mL) se le añadió cloruro de acetilo (2,27 g, 28,92 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción fue interrumpida con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, salmuera y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,60 g, 18,27 mmol, 94% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  198,1, 200,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**B. 2-(2-Acetilamino-etil)-4-cloro-bencenosulfonil cloruro.** N-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-acetamida (400 mg, 2,02 mmol) se añadió lentamente a ácido sulfuroclorídico (4 mL) a 0-5°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (288 mg, 0,97 mmol, 48% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  296,0, 298,0, 300,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**C. N-[2-(5-Cloro-2-sulfamoi-fenil)-etil]-acetamida.** A una solución de 2-(2-acetilamino-etil)-4-cloro-bencenosulfonilo cloruro (288 mg, 1,04 mmol) en DCM anhidro (4 mL) se añadió solución de amoníaco (2 mL) lentamente a 0-5°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo/isopropanol (3:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (209 mg, 0,76 mmol, 78% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  277,0, 279,0 [M+H]<sup>+</sup>.

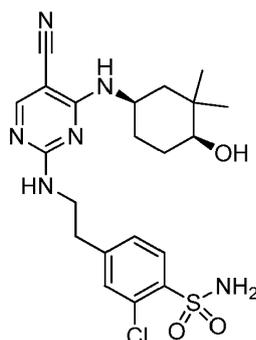
**D. 2-(2-Amino-etil)-4-cloro-bencenosulfonamida.** Una mezcla de N-[2-(5-cloro-2-sulfamoil-fenil)-etil]-acetamida (209 mg, 0,76 mmol) y solución acuosa de hidróxido de potasio (2 mol/L, 3 mL, 6 mmol) se agitó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con 2N de solución acuosa de ácido clorhídrico. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se diluyó con disolvente (MeOH al 3% en DCM, 200 mL) y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (150 mg, 0,64 mmol, 85% de rendimiento). MS (ESI) m/z 235,1, 237,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**E. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (2,15 g, 11,6 mmol), (1S,4R)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,51 g, 10,5 mmol) y DIEA (2,72 g, 21,1 mmol) en isopropanol (30 mL) se calentó a 100°C durante 3 h. Después de eliminar los disolventes orgánicos a presión reducida, el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15% en petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2,2 g, 7,53 mmol, rendimiento de 72%). MS (ESI) m/z 293,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**F. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,02 g, 3,48 mmol) en DCM seco (20 mL) se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (85%, 1,78 g, 8,79 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto del título (0,9 g, bruto) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 309,2, 325,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**4-Cloro-2-(2-(5-ciano-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexilamino)pirimidin-2-ilamino)etil)bencenosulfonamida.** Una mezcla de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 0,31 mmol), 2-(2-amino-etil)-4-cloro-bencenosulfonamida (150 mg, 0,64 mmol) y DIEA (80 mg, 0,62 mmol) en THF (4 mL) se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por métodos estándar para dar el compuesto del título (53,3 mg, 0,060 mmol, 26% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,18-8,00 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,34 (m, 2H), 4,41-4,23 (m, 1H), 3,89-3,51 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,04-1,80 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,67-1,38 (m, 3H), 1,05-0,93 (m, 6H). MS (ESI) m/z 479,1, 481,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 26: 2-Cloro-4-(2-(5-ciano-4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexilamino)pirimidin-2-ilamino)etil)bencenosulfonamida**



**A. N-Fenetilacetamida.** A una solución de 2-feniletanamina (5,00 g, 41,32 mmol) y TEA (6,26 g, 61,98 mmol) en DCM anhidro (50 mL) se añadió cloruro de acetilo gota a gota (3,57 g, 45,45 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado, salmuera y se concentraron para dar el producto del título como un aceite amarillo (6,06 g, 37,19 mmol, rendimiento del 90%). MS (ESI) m/z 164,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**B. 4-(2-Acetamidoetil)benceno-1-sulfonyl cloruro.** N-Fenetilacetamida (4,50 g, 27,6 mmol) se añadió a ácido sulfuroclorídico (30 mL) lentamente a 0-5°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (3,30 g, 12,64 mmol, 45% de

rendimiento). MS (ESI) m/z 262,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**C. N-[2-(4-Sulfamoil-fenil)-etil]-acetamida.** A una solución de 4-(2-acetamidoetil)benceno-1-sulfonilo cloruro (3,30 g, 12,64 mmol) en DCM anhidro (30 mL) se añadió solución de amoníaco (15 mL) a 0-5 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo/isopropanol (3:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-2% en DCM) como un sólido marrón (2,5 g, 10,33 mmol, rendimiento del 82%). MS (ESI) m/z 243,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**D. N-[2-(3-Cloro-4-sulfamoil-fenil)-etil]-acetamida.** A una mezcla de N-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etil]-acetamida (780 mg, 3,21 mmol), N-clorosuccinimida (216 mg, 1,60 mmol), persulfato de sodio (573 mg, 2,41 mmol) y diacetato de paladio (108 mg, 0,48 mmol) en dicloroetano (30 mL) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (843 mg, 5,62 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 75°C en un tubo sellado durante 7 h. La mezcla de reacción se neutralizó con amoníaco y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1-3% en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (350 mg, 1,27 mmol, 39% de rendimiento). MS (ESI) m/z 276,0 [M+H]<sup>+</sup>.

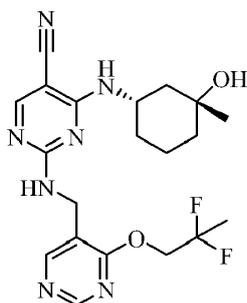
**E. 4-(2-Amino-etil)-2-cloro-bencenosulfonamida.** Una mezcla de N-[2-(3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-etil]-acetamida (350 mg, 1,27 mmol) y solución acuosa de hidróxido de potasio (2 mol/L, 8 mL, 16 mmol) se agitó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con 2N de solución acuosa de ácido clorhídrico. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se diluyó con disolvente (MeOH al 3% en DCM, 200 mL) y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde pálido (240 mg, 1,03 mmol, 81% de rendimiento). MS (ESI) m/z 235,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**F. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (2,15 g, 11,6 mmol), (1S,4R)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,51 g, 10,5 mmol) y DIEA (2,72 g, 21,1 mmol) en isopropanol (30 mL) se calentó a 100°C durante 3 h. Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15% en petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2,2 g, 7,53 mmol, rendimiento de 72%). MS (ESI) m/z 293,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**G. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,02 g, 3,48 mmol) en DCM seco (20 mL) se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (85%, 1,78 g, 8,79 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, bruto) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 309,2, 325,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**H. 2-Cloro-4-{2-[5-ciano-4-(4-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-etil}-bencenosulfonamida.** Una mezcla de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (90 mg, 0,28 mmol) y 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo, 4-(2-amino-etil)-2-cloro-bencenosulfonamida (90 mg, 0,38 mmol) y DIEA (72 mg, 0,56 mmol) en THF (4 mL) se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por métodos estándar para dar el compuesto del título (28,6 mg, 0,060 mmol, 26% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,26-4,12 (m, 1H), 3,66-3,46 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,86-1,35 (m, 6H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). MS (ESI) m/z 479,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 27: 2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



5 **A. 4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una suspensión de hidruro de sodio (60% disperso en aceite mineral, 1,84 g, 46 mmol) en THF (30,0 mL) se añadió 2,2-difluoropropan-1-ol (4,42 g, 46,0 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se añadió 4-cloropirimidina-5-carbonitrilo (6 g, 43,2 mmol) en porciones a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,40 g, 22,1 mmol, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo MS (ESI)  $m/z$  200,0 [M+H]<sup>+</sup>

10 **B. (4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metanamina.** A una solución de 4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidina-5-carbonitrilo (1,7 g, 8,54 mmol) en THF (30 mL) se añadió Níquel Raney (500 mg, bruto). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para proporcionar el producto deseado (650 mg, 3,20 mmol, rendimiento del 37%) como un sólido amarillo. MS (ESI)  $m/z$  204,1 [M+H]<sup>+</sup>

15 **C. terc-butil-(3-Hidroxiciclohexil)carbamato.** A una solución de 3-aminociclohexanol (3,0 g, 26,0 mol) en THF (30 mL) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,74 g, 31,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto deseado (4,40 g, 20,46 mmol, rendimiento del 78%). MS (ESI)  $m/z$  216,1 [M+H]<sup>+</sup>

20 **D. terc-butil(3-Oxociclohexil)carbamato.** A una solución de terc-butil-(3-hidroxiciclohexil)carbamato (4,40 g, 20,46 mmol) en DCM (250 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (13,0 g, 30,70 mmol) en porciones bajo enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 40% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,0 g, 18,78 mmol, rendimiento del 91%). MS (ESI)  $m/z$  214,1 [M+H]<sup>+</sup>

25 **E. terc-butil-(3-Hidroxiciclohexil)carbamato.** A una suspensión desgasificada de terc-butil-(3-oxociclohexil)carbamato (4,0 g, 18,78 mmol) en THF seco (200 mL) se le añadió una solución de metil litio en THF (3M, 25,0 mL, 75 mmol) a -75°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -75°C durante 1 h. Se añadió una solución de metil litio en THF (3 M, 25,0 mL, 75 mmol) a -75°C y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota solución acuosa de cloruro de amoniaco para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción resultante se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto (4,0 g, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI)  $m/z$  230,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **F. 3-Amino-1-metilciclohexanol.** A una solución de terc-butil-(3-hidroxiciclohexil) carbamato bruto (4,0 g, bruto) en DCM (40 mL) se le añadió TFA (20 mL) bajo enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para dar un producto bruto (3,0 g, bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  130,1 [M+H]<sup>+</sup>

35 **G. 4-(((1S,3R)-3-Hidroxi-3-metilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (3,71 g, 20 mmol), 3-amino-1-metilciclohexanol (3,0 g bruto) y DIEA (3,23 g, 25 mmol) en isopropanol (30 mL) se calentó a 100°C durante 3 h. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de

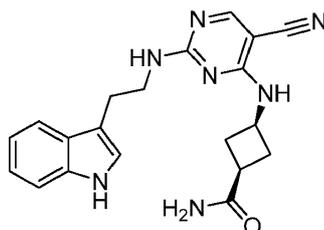
50

gel de sílice (20% de acetato de etilo en petróleo) para proporcionar el isómero cis (0,90 g, 3,24 mmol, 17% de rendimiento en 3 pasos) e isómero trans (1,80 g, 6,47 mmol, 34% de rendimiento en 3 pasos). El isómero cis (0,90 g, 3,24 mmol) se separó por SFC quirál (columna IF; procedimiento: 70-30-CO<sub>2</sub>-MeOH; CO<sub>2</sub> Velocidad de flujo: 2,1; Col. Temp. = 40°C) para dar 4-(((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (pico 1: 300 mg, 1,08 mmol, 33% de rendimiento, 100% e.e.) y 4-(((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (pico 2: 310 mg, 1,12 mmol, 34% de rendimiento, 100% e.e.), MS (ESI) *m/z* 279,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**H. 4-(((1S,3R)-3-Hidroxi-3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (pico 1: 250 mg, 0,90 mmol) en DCM seco (5 mL) se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (85%, 366 mg, 1,80 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (230 mg, bruto) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z* 311,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**I. 2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (80 mg, bruto), (4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metanamina (50 mg, 0,246 mmol) y DIEA (85 mg, 0,66 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por procedimientos estándar para dar el producto deseado (26,1 mg, 0,060 mmol, 24% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,69 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,73-4,50 (m, 4H), 4,34-4,23 (m, 1H), 1,92-1,08 (m, 14 H). MS (ESI) *m/z* 434,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 28: (1s,3s)-3-((2-((2-(1H-Indol-3-il)etil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)ciclobutanocarboxamida**



**A. (1s,3s)-Metil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutano-carboxilato.** A una mezcla de (1s,3s)-3-ácido ((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutano-carboxílico (600 mg, 2,79 mmol) y carbonato de potasio (577 mg, 4,18 mmol) en DMF (4 mL) se añadió yodometano (593 mg, 4,18 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (590 mg, 2,58 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,85-4,68 (brs, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H).

**B. (1s,3s)-Metil-3-aminociclobutanocarboxilato.** A una solución de (1s,3s)-metil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutanocarboxilato (590 mg, 2,58 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (2,5 mL) a ~0°C a 5°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (300 mg bruto). MS (ESI) *m/z* 130,1 [M+H]<sup>+</sup>

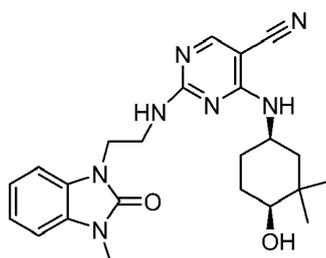
**C. 4-Cloro-2-[2-(1H-indol-3-il)-etilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 2,4-dicloro-pirimidina-5-carbonitrilo (2,0 g, 11,5 mmol), 2-(1H-indol-3-il)-etilamina (1,83 g, 11,4 mmol) y DIEA (1,94 g, 15,0 mmol) en THF (50 mL) se agitó a 50°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (1,3 g, 4,38 mmol, rendimiento del 38%). MS (ESI) *m/z* 298,1 [M+H]<sup>+</sup>

**D. (1s,3s)-Metil-3-((2-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)ciclobutanocarboxilato.** Una mezcla de 2-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-4-cloropirimidina-5-carbonitrilo (713 mg, 2,40 mmol), (1s,3s)-metil 3-aminociclobutanocarboxilato (300 mg, bruto) y DIEA (619 mg, 4,80 mmol) en DMA (5 mL) se agitó a 125°C en un reactor de microondas durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y

el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0,6% en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (720 mg, 1,85 mmol, rendimiento del 75%). MS (ESI)  $m/z$  391,1 [M+H]<sup>+</sup>

**E. (1s,3s)-3-((2-((2-(1H-Indol-3-il)etil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)ciclobutanocarboxamida.** Una solución de (1s,3s)-metil 3-((2-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)ciclobutanocarboxilato (130 mg, 0,33 mmol) en una solución de amoníaco en MeOH (5 mL, 5 mol/L) se agitó a 65°C en un tubo sellado durante 72 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por métodos estándar para dar el producto deseado (27,5 mg, 0,073 mmol, 22% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,02 (s, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,33 ( $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,11-6,98 (m, 3H), 4,55-4,40 (m, 1H), 3,68 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,03 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,78-2,69 (m, 4H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  376,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29: 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. terc-butil(2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)carbamato.** A una solución de 1-(2-aminoetil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona clorhidrato (180 mg, 0,84 mmol) y TEA (255 mg, 2,52 mmol) en THF (15 mL) se añadió di-terc-butil pirocarbonato (218 mg, 1,01 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con acetato de etilo, que se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (198 mg, 0,72 mmol, 85% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  278,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**B. terc-butil(2-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)carbamato.** A una solución de terc-butil(2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)carbamato (190 mg, 0,69 mmol) en THF (10 mL) se añadió hidruro de sodio (34,5 mg, 0,86 mmol, 60% en aceite mineral) a 0°C bajo nitrógeno en un tubo sellado. Después de que la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió yodometano (112 mg, 0,79 mmol) en THF (2 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. La concentración al vacío dio el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,345 mmol, 50% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  292,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**C. 1-(2-Amino-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona.** A una solución de terc-butil(2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)carbamato (100 mg, 0,345 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1,5 mL) a 0°C a 5°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (140 mg bruto). MS (ESI)  $m/z$  192,1 [M+H]<sup>+</sup>.

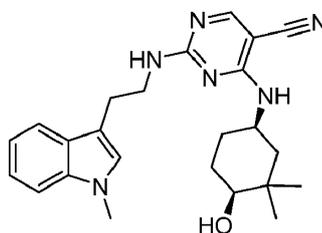
**D. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (2,15 g, 11,6 mmol), (1S,4R)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,51 g, 10,5 mmol) y DIEA (2,72 mg, 21,1 mmol) en isopropanol (30 mL) se calentó a 100°C durante 3 h. Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15% en petróleo) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (2,2 g, 7,53 mmol, 72% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  293,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**E. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de

4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,02 g, 3,48 mmol) en DCM seco (20 mL) se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (85%, 1,78 g, 8,79 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado (0,9 g, bruto) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI)  $m/z$  309,2, 325,2  $[M+H]^+$ .

**F. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (100 mg, 0,308 mmol), 1-(2-amino-etil)-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (140 mg, bruto) y DIEA (85 mg, 0,66 mmol) en THF (3 mL) se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por métodos estándar preparativos para proporcionar el compuesto del título (36,7 mg, 0,084 mmol, 24% de rendimiento en 2 etapas).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) 8,08-7,94 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 4H), 4,26-4,10 (m, 3H), 3,89-3,66 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 4H), 1,96-1,51 (m, 6H), 1,05-0,99 (m, 6H). MS (ESI)  $m/z$  436,2  $[M+H]^+$

**Ejemplo 30: 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-(1-metil-1H-indol-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. terc-butil-(2-(1H-Indol-3-il)etil)carbamato.** A una solución de 2-(1H-indol-3-il)etanamina (1,00 g, 6,25 mmol) en THF (10 mL) se le añadió dicarbonato de di-terc-butil (1,42 g, 6,56 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,50 g, 5,77 mmol, rendimiento del 92%) como un sólido amarillo. MS (ESI)  $m/z$  261,1  $[M+H]^+$

**B. terc-butil-(2-(1-Metil-1H-indol-3-il)etil)carbamato.** A una solución de terc-butil-(2-(1H-Indol-3-il)etil)carbamato (1,50 g, 5,77 mmol) en THF anhidro (15 mL) se añadió hidruro de sodio (300 mg, 7,50 mmol, 60% en aceite mineral) a 0°C bajo nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió lentamente yodometano (982 mg, 6,92 mmol) en THF (5 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0,6% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (1,29 g, 4,71 mmol, rendimiento del 81%) como un sólido marrón. MS (ESI)  $m/z$  275,1  $[M+H]^+$

**C. 2-(1-Metil-1H-indol-3-il)etanamina.** A una solución de terc-butil-(2-(1-metil-1H-indol-3-il)etil)carbamato (1,29 g, 4,71 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió TFA (7 mL) a ~0°C a 5°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto que se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el producto deseado (700 mg, 4,02 mmol, 85% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI)  $m/z$  175,1  $[M+H]^+$

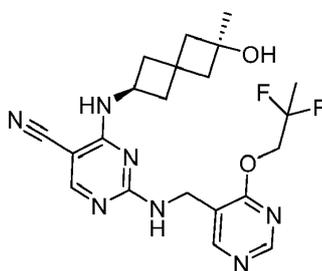
**D. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (2,15 g, 11,6 mmol), (1S,4R)-4-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,51 g, 10,5 mmol) y DIEA (2,72 g, 21,1 mmol) en isopropanol (30 mL) se calentó a 100°C durante 3 h. Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 15% en petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2,2 g, 7,53 mmol, rendimiento de 72%). MS (ESI)  $m/z$  293,2  $[M+H]^+$ .

**E. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,02 g, 3,48 mmol) en DCM

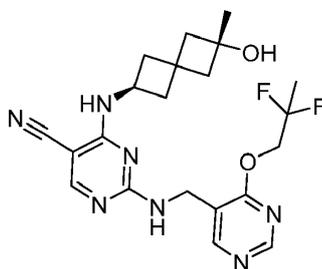
seco (20 mL) se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (85%, 1,78 g, 8,79 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado (0,9 g, bruto) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z* 309,2, 325,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**F. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-(1-metil-1H-indol-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo (90 mg, bruto), 2-(1-metil-1H-indol-3-il)etanamina (60 mg, 0,34 mmol) y DIEA (72 mg, 0,56 mmol) en THF (3 mL) se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por métodos estándar para dar el compuesto del título (21,5 mg, 0,051 mmol, 15% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,00 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,82-1,26 (m, 6H), 1,02-0,87 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 419,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 31: *cis*-2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-((6-hidroxi-6-metilspiro [3.3] heptan-2-il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



***trans*-2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-((6-hidroxi-6-metilspiro [3.3] heptan-2-il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. *tert*-butil-(6-Oxospiro[3.3]heptan-2-il)carbamato.** A una solución de *tert*-butil (6-hidroxispiro[3.3]heptan-2-il)carbamato (1,00 g, 4,40 mmol) en DCM (10 mL) se añadió periodinano Dess-Martin (2,80 g, 6,60 mmol) a ~0°C a 10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. La concentración al vacío dio el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (22% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 3,55 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z* 226,1 [M+H]<sup>+</sup>

**B. *tert*-butil-(6-Hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)carbamato.** A una solución de *tert*-butil (6-oxospiro[3.3]heptan-2-il)carbamato (800 mg, 3,55 mmol) en THF anhidro (15 mL) se añadió una solución de metil litio en THF (2,36 mL, 3 mol/L, 7,50 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado 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 concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (760 mg, bruto) como un sólido marrón, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 242,2 [M+H]<sup>+</sup>

**C. 6-Amino-2-metilspiro[3.3]heptan-2-ol.** A una solución de *tert*-butil (6-hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)carbamato (760 mg, bruto) en DCM (7 mL) se añadió TFA (3,5 mL) a ~0°C a 5°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto (500 mg,

bruto) como un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  142,1 [M+H]<sup>+</sup>

**D. cis-4-((6-Hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo y trans-4-((6-Hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.**

6-Amino-2-metilspiro[3.3]heptan-2-ol (500 mg, bruto), 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (656 mg, 3,54 mmol) y DIEA (913 mg, 7,08 mmol) en isopropanol (8 mL) se agitó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (22% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto racémico como un sólido marrón (700 mg, 2,41 mmol, 68% de rendimiento sobre tres etapas). MS (ESI)  $m/z$  291,1 [M+H]<sup>+</sup> El compuesto racémico se separó por cromatografía de fluido supercrítico preparativo quirral (Columna: Chiralpak IF 5  $\mu$ m, Tamaño de columna 4,6\*250 mm; Fase móvil Hexano: Etanol = 70:30; Flujo: 1,0 mL/min 230 nm, T = 30°C) para dar cis-4-((6-hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (160 mg, 0,55 mmol, 100% e.e.) y trans-4-((6-hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (160 mg, 0,55 mmol, 99,4% e.e.).

**E. 4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una suspensión de hidruro de sodio (60% disperso en aceite mineral, 1,84 g, 46 mmol) en THF (30,0 mL) se añadió 2,2-difluoropropan-1-ol (4,42 g, 46,0 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se añadió 4-cloropirimidina-5-carbonitrilo (6 g, 43,2 mmol) en porciones a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (4,40 g, 22,1 mmol, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo MS (ESI)  $m/z$  200,0 [M+H]<sup>+</sup>

**F. (4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metanamina.** A una solución de 4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidina-5-carbonitrilo (1,7 g, 8,54 mmol) en THF (30 mL) se añadió Níquel Raney (500 mg, bruto). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 3,20 mmol, 37% de rendimiento) como un sólido amarillo MS (ESI)  $m/z$  204,1 [M+H]<sup>+</sup>

**G. cis-4-((6-Hidroxi-6-metilspiro[3.3] heptan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de cis-4-((6-hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (80 mg, 0,276 mmol) en DCM (3 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 113 mg, 0,552 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución acuosa de tiosulfato de sodio y la mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (80 mg, bruto) como un sólido gris. MS (ESI)  $m/z$  323,1 [M+H]<sup>+</sup>

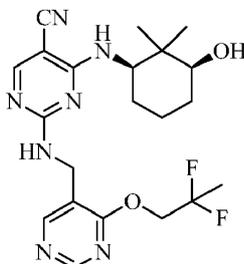
**H. trans-4-((6-Hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de trans-4-((6-hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (80 mg, 0,276 mmol) en DCM (3 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 113 mg, 0,552 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió solución acuosa de tiosulfato de sodio y la mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de carbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (80 mg, bruto) como un sólido gris. MS (ESI)  $m/z$  323,1 [M+H]<sup>+</sup>

**I. cis-2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-((6-hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de cis-4-((6-hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (80 mg, bruto) en THF (2,0 mL) se añadió (4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metanamina (56 mg, 0,276 mmol) y DIEA (71 mg, 0,55 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (33,9 mg, 0,076 mmol, 28% de rendimiento sobre dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) 8,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,70 (t,  $J$  = 12,0 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,50-4,20 (m, 1H), 2,50-1,95 (m, 8H), 1,74 (t,  $J$  = 18,8 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  446,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**J. trans-2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-((6-hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de trans-4-((6-hidroxi-6-metilspiro[3.3]heptan-2-il)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (80 mg, bruto) en THF (2,0 mL) se añadió (4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metanamina (100 mg, bruto) y DIEA (71 mg, 0,55 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (36,9 mg, 0,083 mmol, 30% de rendimiento sobre dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,70 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,50-4,20 (m, 1H), 2,50-1,95 (m, 8H), 1,74 (t, *J* = 18,8 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 446,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 32:** 2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo



**A. 2,2-Dimetilciclohexano-1,3-diona.** Una mezcla de ciclohexano-1,3-diona (10,0 g, 89,3 mmol), carbonato de potasio (24,6 g, 178,6 mmol) y yodometano (28,5 g, 201 mmol) en acetona (50 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 25,0 mmol, 28% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2,69 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,52(m, 2H) 1,31(s, 6H).

**B. 3-Hidroxi-2,2-dimetilciclohexanona.** A una solución de 2,2-dimetilciclohexano-1,3-diona (2,00 g, 14,3 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió borohidruro de sodio (135 mg, 3,58 mmol) en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, bruto). MS (ESI) *m/z* 143,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**C. 3-Hidroxi-2,2-dimetilciclohexanona oxima.** Una mezcla de 3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanona (1,6 g, bruto), hidrocloreuro de hidroxilamina (2,98 g, 42,9 mmol) y carbonato de sodio (4,54 g, 42,9 mmol) en EtOH (30 mL) y agua (3 mL) se agitó a 25°C durante 6 h. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, bruto). MS (ESI) *m/z* 158,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**D. 3-Amino-2,2-dimetilciclohexanol.** Una mezcla de 3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanona oxima (1,8 g, bruto) y Níquel Raney (1,5 g) en MeOH (50 mL) y amoníaco (5 mL) se agitó a 25°C en atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta del filtro se enjuagó con MeOH (50 mL). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,30 g, bruto). MS (ESI) *m/z* 144,2 [M+H]<sup>+</sup>.

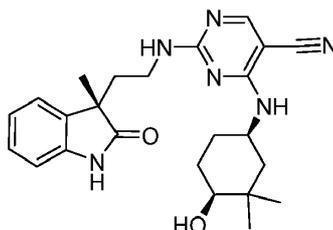
**E. 4-(((3-Hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 3-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,30 g, bruto) y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,35 g, 7,27 mmol) y DIEA (1,93 g, 15,0 mmol) en isopropanol (14 mL) se agitó a 90°C durante 1 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% - 30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (820 mg, 2,81 mmol, 38% de rendimiento), que se separó por columna quiral. (Superchiral S-AD, 0,46 cm I.D. x 25 cm L, 5 µl, CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA =80/20/0,05 (v/v/v); Flujo: 2,5 ml/min, 254 nm, T= 35°C), a continuación por columna quiral: Chiralpak IC, 0,46 cm I.D. x 25 cm L, 5 µl, CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA =70/30/0,05 (v/v/v); Flujo: 2,5 ml/min, 254 nm, T= 35°C) para dar cuatro isómeros (pico 1: 90 mg, d.e.=100%, e.e.=100%, pico 2: 220 mg d.e.=99,7%, e.e.=100%, pico 3: 210 mg d.e.=100%, e.e.=97,3%, pico 4:125 mg, d.e.=99,6%, e.e.=100%. El pico 1 y el pico 4 se determinaron como isómeros cis y el pico 2 y el pico 3 se determinaron como isómeros trans mediante RMN 2D). MS (ESI) *m/z* 293,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**F. 4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (120 mg, 0,411 mmol) en DCM (2,00 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 168 mg, 0,822 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso, a continuación con carbonato de potasio acuoso. El orgánico separado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto bruto (130 mg bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 325,1 [M+H]<sup>+</sup>.

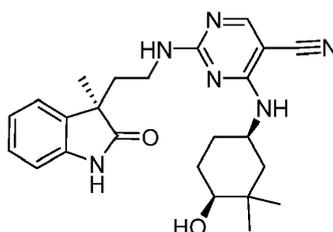
**G. 2-(((4-(2,2-Difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metil)amino)-4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2-

dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (130 mg, bruto) en THF (3,0 mL) se añadió (4-(2,2-difluoropropoxi)pirimidin-5-il)metanamina (84 mg, 0,411 mmol) y DIEA (158 mg, 1,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C en un reactor de microondas durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (33,6 mg, 0,075 mmol, 20% de rendimiento por dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,72 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,05-3,91 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 5H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H), 1,03-0,91 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 448,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 33:** 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-((S)-3-metil-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo



4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-((R)-3-metil-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo



**A. 2-(2-(2-Oxoindolin-3-il)etil)isoindolina-1,3-diona.** Una mezcla de 3-(2-aminoetil)indolin-2-ona hidrocloreto (3,20 g, 15,06 mmol), anhídrido ftálico (3,34 g, 22,59 mmol) y TEA (4,56 g, 45,18 mmol) en tolueno/NMP (20 mL/10 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y la mezcla resultante se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. La concentración al vacío dio el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (2,60 g, 8,50 mmol, 56% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 307,2 [M+H]<sup>+</sup>

**B. terc-butil-3-(2-(1,3-Dioxoisoindolin-2-il)etil)-2-oxoindolina-1-carboxilato.** A una mezcla de 2-(2-(2-oxoindolin-3-il)etil)isoindolina-1,3-diona (2,60 g, 8,50 mmol) y carbonato de sodio (1,35 g, 12,75 mmol) en THF anhidro (30 mL) se añadió pirocarbonato de di-terc-butilo (2,02 g, 9,35 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10-20% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (2,00 g, 4,93 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z* 407,1 [M+H]<sup>+</sup>

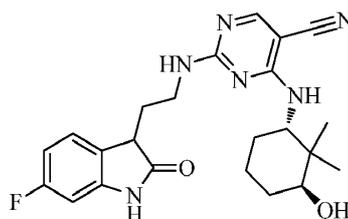
**C. terc-butil-3-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)-3-metil-2-oxoindolina-1-carboxilato.** A una mezcla de terc-butil-3-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)-2-oxoindolina-1-carboxilato (1,00 g, 2,46 mmol) y carbonato de potasio (679 mg, 4,92 mmol) en DMF (5 mL) se añadió yodometano (524 mg, 3,69 mmol) a ~0°C a 5°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10-25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 1,66 mmol), 67% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 421,1 [M+H]<sup>+</sup>

**D. 3-(2-Aminoetil)-3-metilindolin-2-ona clorhidrato.** Una mezcla de terc-butil 3-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)-3-metil-2-oxoindolina-1-carboxilato (600 mg, 1,43 mmol) y ácido clorhídrico (5 mL) en un tubo sellado se agitó a 100°C durante 72 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La

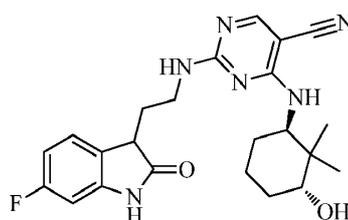
capa acuosa se concentró hasta sequedad para dar un producto bruto (350 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  191,1  $[M+H]^+$

**E. 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-((S)-3-metil-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-((R)-3-metil-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo (350 mg, 1,08 mmol), 3-(2-aminoetil)-3-metilindolin-2-ona (350 mg, bruto) y DIEA (557 mg, 4,32 mmol) en DMA (4 mL) se agitó a 80°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0,6% de MeOH en DCM) para producir el compuesto racémico (340 mg, 0,78 mmol, 74% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI)  $m/z$  435,2  $[M+H]^+$  El compuesto racémico (340 mg, 0,78 mmol) se separó por procedimientos estándar para proporcionar 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-((S)-3-metil-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (pico 1: 80,5 mg, 0,185 mmol, 24% de rendimiento, 100% e.e.).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,13 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,10 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,94 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,20-1,26 (m, 8H), 1,25 (s, 3H), 0,84-0,82 (m, 6H). MS (ESI)  $m/z$  435,2  $[M+H]^+$  y 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-((R)-3-metil-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo (pico 2: 22,4 mg, 0,052 mmol, 6,6% de rendimiento, 99,1% e.e.).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,13 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,10 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,94 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,20-1,26 (m, 8H), 1,25 (s, 3H), 0,84-0,82 (m, 6H). MS (ESI)  $m/z$  435,2  $[M+H]^+$

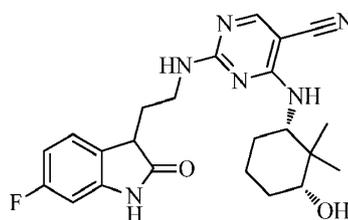
**Ejemplo 34: 2-((2-(6-Fluoro-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)-4-(((1S,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



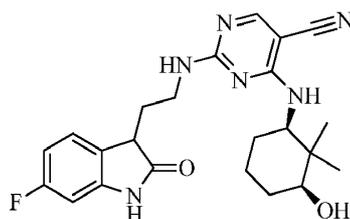
**2-((2-(6-Fluoro-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)-4-(((1R,3R)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**2-((2-(6-Fluoro-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)-4-(((1S,3R)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**2-((2-(6-Fluoro-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)-4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



- 5 **A. 2,2-Dimetilciclohexano-1,3-diona.** Una mezcla de ciclohexano-1,3-diona (10,0 g, 89,3 mmol), carbonato de potasio (24,6 g, 178,6 mmol) y yodometano (28,5 g, 201 mmol) en acetona (50 mL) se sometió a reflujo durante una noche. Una vez completado, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 5-10% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 25,0 mmol, rendimiento del 28%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2,69 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,52 (m, 2H) 1,31 (s, 6H).
- 10 **B. 3-Hidroxi-2,2-dimetilciclohexanona.** A una solución de 2,2-dimetilciclohexano-1,3-diona (2,00 g, 14,3 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió borohidruro de sodio (135 mg, 3,58 mmol) en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue interrumpida con 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 concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, bruto). MS (ESI) *m/z* 143,2 [M+H]<sup>+</sup>
- 15 **C. 3-Hidroxi-2,2-dimetilciclohexanona oxima.** Una mezcla de 3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanona (1,6 g, bruto), hidrocloreto de hidroxilamina (2,98 g, 42,9 mmol) y carbonato de sodio (4,54 g, 42,9 mmol) en EtOH (30 mL) y agua (3 mL) se agitó a 25°C durante 6 h. Después de eliminar EtOH, el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, bruto). MS (ESI) *m/z* 158,2 [M+H]<sup>+</sup>
- 20 **D. 3-Amino-2,2-dimetilciclohexanol.** Una mezcla de 3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexanona oxima (1,8 g, bruto) y Níquel Raney (1,5 g) en MeOH (50 mL) y amoníaco (5 mL) se agitó a 25°C en atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta del filtro se enjuagó con MeOH (50 mL). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,30 g, bruto). MS (ESI) *m/z* 144,2 [M+H]<sup>+</sup>
- 25 **E. 4-(((1S,3S)-3-Hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo, 4-(((1R,3R)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo, and 4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 3-amino-2,2-dimetilciclohexanol (1,30 g, bruto) y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (1,35 g, 7,27 mmol) y DIEA (1,93 g, 15,0 mmol) en isopropanol (14 mL) se agitó a 90°C durante 1 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% - 30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (820 mg, 2,81 mmol, 38% de rendimiento), que se separó por columna quiral (Superchiral S-AD, 0,46 cm I.D. x25 cm L, 5 μl, CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA =80/20/0,05 (v/v/v); Flujo: 2,5 ml/min, 254 nm, T= 35°C), a continuación por columna quiral: (Chiralpak IC, 0,46 cm I.D. x25 cm L, 5 μl, CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA =70/30/0,05 (v/v/v); Flujo: 2,5 ml/min, 254 nm, T= 35°C) para dar cuatro isómeros (pico 1: 90 mg, d.e.=100%, e.e.=100%, pico 2: 220 mg, d.e.=99,7%, e.e.=100%, pico 3: 210 mg, d.e.=100%, e.e.=97,3%, pico 4:125 mg, d.e.=99,6%, e.e.=100%. El pico 1 y el pico 4 se determinaron como isómeros cis y el pico 2 y el pico 3 se determinaron como isómeros trans mediante RMN 2D). MS (ESI) *m/z* 293,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 **F. 4-(((1S,3S)-3-Hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1S,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino) 2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (pico 1: 85 mg, 0,291 mmol) en DCM (2,00 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 119 mg, 0,582 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso, a continuación con carbonato de potasio acuoso. El producto orgánico separado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un compuesto bruto (90 mg, bruto). MS (ESI) *m/z* 325,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 **4-(((1R,3R)-3-Hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,3R)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino) 4-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (pico 2: 85 mg, 0,291 mmol) en DCM (2,00 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 119 mg, 0,582 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso, a continuación con carbonato de potasio acuoso. El producto orgánico separado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un compuesto bruto del título (92 mg, bruto). MS (ESI)
- 50
- 55

$m/z$  325,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**4-(((1S,3R)-3-Hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1S,3R)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (pico 2: 100 mg, 0,342 mmol) en DCM (2,00 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 139 mg, 0,684 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso, a continuación con carbonato de potasio acuoso. El producto orgánico separado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un compuesto bruto del título (110 mg, bruto). MS (ESI)  $m/z$  325,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**4-(((1R,3S)-3-Hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (pico 3: 100 mg, 0,342 mmol) en DCM (2,00 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 139 mg, 0,684 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso, a continuación con carbonato de potasio acuoso. El producto orgánico separado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un compuesto bruto del título (110 mg, bruto). MS (ESI)  $m/z$  325,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**G. 3-(2-Aminoetil)-6-fluoroindolin-2-ona clorhidrato.** A una solución de 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etanamina clorhidrato (500 mg, 2,3 mmol) en DMSO (0,8 mL) se añadió ácido clorhídrico (36%, 1,3 g, 12,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C en un tubo sellado durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. La torta resultante se agitó en EtOH (5 mL). La mezcla se filtró y se secó para dar el producto deseado (250 mg, 1,28 mmol, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI)  $m/z$  195,1 [M+H]<sup>+</sup>.

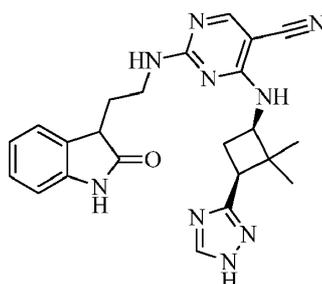
**H. 2-((2-(6-Fluoro-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)-4-(((1S,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1S,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (90 mg, bruto), 3-(2-aminoetil)-6-fluoroindolin-2-ona hidrocloreuro (95 mg, 0,41 mmol) y DIEA (122 mg, 0,94 mmol) en DMA (2 mL) se agitó a 90°C durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (23,7 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 19% para dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,05 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 6,79-6,69 (m, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 3,60-3,44 (m, 4H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,93-1,67 (m, 3H), 1,67-1,49 (m, 3H), 1,02-0,97 (m, 6H). MS (ESI)  $m/z$  439,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-((2-(6-Fluoro-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)-4-(((1R,3R)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1R,3R)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (92 mg, bruto), 3-(2-aminoetil)-6-fluoroindolin-2-ona hidrocloreuro (95 mg, 0,41 mmol) y DIEA (122 mg, 0,94 mmol) en DMA (2 mL) se agitó a 90°C durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (36,7 mg, 0,083 mmol, 29% de rendimiento por dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,05 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 6,79-6,69 (m, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 3,60-3,44 (m, 4H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,93-1,67 (m, 3H), 1,67-1,49 (m, 3H), 1,02-0,97 (m, 6H). MS (ESI)  $m/z$  439,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-((2-(6-Fluoro-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)-4-(((1S,3R)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1S,3R)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (110 mg, bruto), 3-(2-aminoetil)indolin-2-ona hidrocloreuro (95 mg, 0,41 mmol) y DIEA (122 mg, 0,94 mmol) en N, N-dimetilacetamina (2 mL) se agitó a 90°C durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (27,3 mg, 0,062 mmol, 18% de rendimiento por dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,05 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 4H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,84-1,31 (m, 6H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  439,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-((2-(6-Fluoro-2-oxoindolin-3-il)etil)amino)-4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1R,3S)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclohexil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (110 mg, bruto), 3-(2-aminoetil)indolin-2-ona hidrocloreuro (95 mg, 0,41 mmol) y DIEA (122 mg, 0,94 mmol) en N, N-dimetilacetamina (2 mL) se agitó a 90°C durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (27,3 mg, 0,062 mmol, 18% de rendimiento por dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,05 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 4H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,84-1,31 (m, 6H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  439,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 35: 4-(((1R,3S)-2,2-Dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)ciclobutil)amino)-2-((2-(2-oxoindolin-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



5 **A.** Bencil ((1R,3S)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato. A una mezcla de ((1S,3R)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil)MeOH clorhidrato (1,8 g, 10,9 mmol) y carbonato de sodio (2,31 g, 21,8 mmol) en acetato de etilo (54 mL) y agua (18 mL) se añadió cloroformiato de bencilo (2,23 g, 13,1 mmol) lentamente a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% - 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (2,75 g, 10,4 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  264,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **B.** (1S,3R)-3-(((Benciloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilciclobutaneocarboxílico ácido. A una solución de bencil-((1R,3S)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (2,75 g, 10,4 mmol) en tetracloruro de carbono (14 mL) se añadió periodato de sodio (6,68 g, 31,2 mmol), agua (21 mL) y acetonitrilo (14 mL), seguido de hidrato de cloruro de rutenio (III) (52 mg, 0,2 mmol, en 0,5 mL de agua) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el compuesto del título (2,6 g, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  278,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **C.** Bencil-((1R,3S)-3-carbamoil-2,2-dimetilciclobutil)carbamato. Una mezcla de (1S,3R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilciclobutaneocarboxílico ácido (2,6 g, 9,38 mmol), cloruro de amonio (2,0 g, 37,5 mmol), TEA (2,84 g, 28,2 mmol) y 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (5,35 g, 14,1 mmol) en DMF seco (52 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó por HPLC (acetonitrilo al 10-50% en agua) para proporcionar el compuesto del título (1,86 g, 6,71 mmol, 66% rendimiento para dos pasos). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,40-7,30 (m, 5H), 5,51-5,37 (m, 1H), 5,27-5,17 (m, 1H), 5,15-4,96 (m, 3H), 3,96-3,87 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  277,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **D.** Bencil-((1R,3S)-3-((E)-((dimetilamino)metileno)carbamoil)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato. Una mezcla de bencil ((1R,3S)-3-carbamoil-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (638 mg, 2,30 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (13 mL) se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a 50°C a vacío para dar el producto bruto (850 mg) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  332,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **E.** Bencil-((1R,3S)-2,2-dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)ciclobutil)-carbamoil. Una mezcla de ((1R,3S)-3-((E)-((dimetilamino)metileno)carbamoil)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (850 mg, bruto), hidrazina (0,5 mL) y ácido acético (0,5 mL) en EtOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 2 h. Los disolventes orgánicos se eliminaron y el aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 1,26 mmol, 55% de rendimiento en dos etapas). MS (ESI)  $m/z$  301,4 [M+H]<sup>+</sup>.

45 **F.** Bencil-((1R,3S)-2,2-dimetil-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)ciclobutil)carbamato. A una mezcla de bencil ((1R,3S)-2,2-dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il) ciclobutil)carbamato (380 mg, 1,26 mmol) y 3,4-dihidro-2H-piran (127 mg, 1,51 mmol) en DCM seco (10 mL) se añadió piridinio 4-metilbencenosulfonato (476 mg, 1,89 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 12% en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (438 mg, 1,14 mmol, rendimiento del 90%). MS (ESI)  $m/z$  385,4 [M+H]<sup>+</sup>.

50 **G.** (1R,3S)-2,2-Dimetil-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)ciclobutanamina. Una mezcla de ((1R,3S)-2,2-dimetil-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)ciclobutil)carbamato (438 mg, 1,14 mmol) y paladio sobre carbón activado (Pd 10%, 50 mg) en MeOH (15 mL) se agitó a 25°C en atmósfera de hidrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del

título bruto (340 mg, bruto). MS (ESI)  $m/z$  251,2[M+H]<sup>+</sup>.

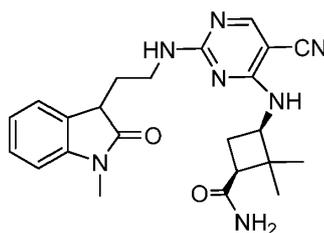
**H. 4-(((1R,3S)-2,2-Dimetil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)ciclobutil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de (1R,3S)-2,2-dimetil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)ciclobutanamina (340 mg, bruto) y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (210 mg, 1,14 mmol) y DIEA (450 mg, 3,50 mmol) en isopropanol (5 mL) se agitó a 90°C durante 1 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% - 30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 0,727 mmol, 65% de rendimiento en dos etapas). MS (ESI)  $m/z$  400,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**I. 4-(((1R,3S)-2,2-Dimetil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)ciclobutil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo.** A una solución de 4-(((1R,3S)-2,2-dimetil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)ciclobutil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (150 mg, 0,376 mmol) en NMP (2,0 mL) se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 154 mg, 0,752 mmol) bajo enfriamiento en baño de agua y hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso, a continuación con carbonato de potasio acuoso. El producto orgánico separado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un compuesto bruto del título (140 mg, bruto). MS (ESI)  $m/z$  432,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**J. 3-(2-Aminoetil)indolin-2-ona clorhidrato.** A una solución de 2-(1H-indol-3-il)etanamina (6,00 g, 37,50 mmol) en DMSO (8,0 mL, 112,50 mmol) se añadió ácido clorhídrico concentrado (9,5 mL, 112,50 mmol) lentamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C en un tubo sellado durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. La torta resultante se agitó en EtOH (15 mL). La mezcla se filtró y se secó para dar el compuesto del título deseado como un sólido marrón (5,00 g, 23,64 mmol, 63% de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  177,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**K. 4-(((1R,3S)-2,2-Dimetil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)ciclobutil)amino)-2-((2-(2-oxoindolin-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Una mezcla de 4-(((1R,3S)-2,2-dimetil-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)ciclobutil)amino)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (140 mg, bruto), 3-(2-aminoetil)indolin-2-ona clorhidrato (80 mg, 0,376 mmol) y DIEA (194 mg, 1,50 mmol) en NMP (2,0 mL) se agitó a 100°C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un producto bruto, que se disolvió en una solución de hidrócloruro en MeOH (2 N, 5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se neutralizó con amoníaco y se concentró. El residuo se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título (33,4 mg, 0,075 mmol, 20% de rendimiento para dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 13,49 (brs, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,52-7,41 (m, 3H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,07 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,87-6,82 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 3,59-3,43 (m, 2H), 3,42-3,25 (m, 1H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,16-1,94 (m, 2H), 1,49-1,00 (m, 3H), 0,63-0,62 (m, 3H). MS (ESI)  $m/z$  444,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 36: (1S,3R)-3-(5-Ciano-2-(2-(1-metil-2-oxoindolin-3-il)etilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxamida**



**A. terc-butil-(2-(1H-Indol-3-il)etil)carbamato.** A una solución de 2-(1H-indol-3-il)etanamina (3,00 g, 18,75 mmol) en THF (30 mL) se le añadió pirocarbonato de di-terc-butil (4,36 g, 20 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4,70 g, 18,01 mmol, rendimiento del 95%) como un sólido amarillo. MS (ESI)  $m/z$  261,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**B. terc-butil-(2-(1-Metil-1H-indol-3-il)etil)carbamato.** A una solución de terc-butil-(2-(1H-indol-3-il)etil)carbamato (4,70 g, 18,01 mmol) en THF anhidro (50 mL) se añadió hidruro de sodio (800 mg, 20 mmol, 60% en aceite mineral) a 0°C bajo nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió lentamente yodometano (2,84 g, 20 mmol) en THF (15 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de

magnesio anhidro y se filtraron. La concentración al vacío dio el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0,6% en DCM) para proporcionar el compuesto del título (4 g, 14,6 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI)  $m/z$  275,1 [M+H]<sup>+</sup>

5 **C. 2-(1-Metil-1H-indol-3-il)etanamina.** A una solución de terc-butil-(2-(1-metil-1H-indol-3-il)etil)carbamato (4 g, 14,6 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió TFA (15 mL) a ~0°C a 5°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un compuesto del título bruto (2,5 g, bruto) como un aceite amarillo. MS (ESI)  $m/z$  175,1 [M+H]<sup>+</sup>

10 **D. 3-(2-Aminoetil)-1-metilindolin-2-ona clorhidrato.** A una solución de 2-(1-metil-1H-indol-3-il)etanamina (2,5 g bruto) en DMSO (1,33 g, 17,0 mmol) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,2 mL) lentamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en un reactor sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 6,59 mmol, 45% de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo. MS (ESI)  $m/z$  191,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **E. Bencil-((1R,3S)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato.** A una mezcla de ((1S,3R)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil)MeOH clorhidrato (1,8 g, 10,9 mmol) y carbonato de sodio (2,31 g, 21,8 mmol) en acetato de etilo (54 mL) y agua (18 mL) se añadió cloroformiato de bencilo (2,23 g, 13,1 mmol) lentamente a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% - 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (2,75 g, 10,4 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI)  $m/z$  264,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **F. (1S,3R)-3-(((Benciloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico ácido.** A una solución de bencil-((1R,3S)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (2,75 g, 10,4 mmol) en tetracloruro de carbono (14 mL) se añadió periodato de sodio (6,68 g, 31,2 mmol), agua (21 mL) y acetonitrilo (14 mL), seguido de hidrato de cloruro de rutenio (III) (52 mg, 0,2 mmol, en 0,5 mL de agua) a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  278,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **G. Bencil-((1R,3S)-3-carbamoil-2,2-dimetilciclobutil)carbamato.** Una mezcla de (1S,3R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico ácido (2,6 g, 9,38 mmol), cloruro de amonio (2,0 g, 37,5 mmol), TEA (2,84 g, 28,2 mmol) y 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (5,35 g, 14,1 mmol) en DMF seco (52 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó por HPLC (acetonitrilo al 10-50% en agua) para proporcionar el compuesto del título (1,86 g, 6,71 mmol, 66% rendimiento para dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7,40-7,30 (m, 5H), 5,51-5,37 (m, 1H), 5,27-5,17 (m, 1H), 5,15-4,96 (m, 3H), 3,96-3,87 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  277,1 [M+H]<sup>+</sup>

45 **H. (1S,3R)-3-Amino-2,2-dimetilciclobutanocarboxamida.** Una mezcla de bencil-((1R,3S)-3-carbamoil-2,2-dimetilciclobutil)carbamato (193 mg, 0,70 mmol) y paladio sobre carbón activado (Pd 10%, 30 mg) en MeOH (5 mL) a 25°C bajo atmósfera de hidrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto (120 mg, bruto). MS (ESI)  $m/z$  143,1[M+H]<sup>+</sup>.

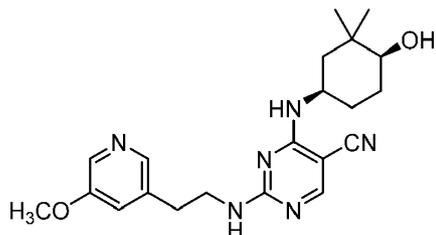
50 **I. (1S,3R)-3-((5-Ciano-2-(metiltio)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxamida.** Una mezcla de (1S,3R)-3-amino-2,2-dimetilciclobutanocarboxamida (120 mg bruto), cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (130 mg, 0,70 mmol) y DIEA (129 mg, 1,0 mmol) en isopropanol (5 mL) se agitó a 80°C durante 2 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% - 30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 0,55 mmol, 78% de rendimiento en dos etapas). MS (ESI)  $m/z$  292,2 [M+H]<sup>+</sup>.

55 **J. (1S,3R)-3-((5-Ciano-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxamida.** A una solución de (1S,3R)-3-((5-ciano-2-(metiltio)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxamida (150 mg, 0,51 mmol) en NMP (1,5 mL) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (85%, 230 mg, 1,12 mmol) bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  324,2 [M+H]<sup>+</sup>

60 **K. (1S,3R)-3-((5-Ciano-2-(2-(1-metil-2-oxoindolin-3-il)etilamino)pirimidin-4-ilamino)-2,2-**

**dimetilciclobutanocarboxamida.** 3-(2-Aminoetil)-1-metilindolin-2-ona (231 mg, 1,02 mmol) y DIEA (197 mg, 1,53 mmol) se añadió a la mezcla de reacción de (1S,3R)-3-(5-ciano-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-ilamino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxamida (preparada como se describió anteriormente) a 0°C y agitada a 90°C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el producto bruto, que se purificó por métodos estándar para proporcionar el compuesto del título (17,7 mg, 0,041 mmol, 8% de rendimiento en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,12-8,01 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,17-6,93 (m, 2H), 4,36-4,09 (m, 1H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,23-3,13 (m, 4H), 2,60-2,25 (m, 5H), 1,39-0,88 (m, 6H). MS (ESI) m/z 433,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37: 4-(((1R,4S)-4-Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo**



**A. terc-butil-(2-(5-Metoxipiridin-3-il)etil)carbamato.** Un vial de 20 mL equipado con una tapa de tabique y una barra de agitación se cargó con carbonato de cesio (977 mg, 3,00 mmol), 3-bromo-5-metoxipiridina (188 mg, 1,00 mmol), potasio [2-(terc-butoxicarbonilamino)etilo]trifluoroborato (301 mg, 1,20 mmol), di-(1-adamantil)-n-butilfosfina (35,8 mg, 0,100 mmol) y acetato de paladio (II) (11,2 mg, 0,050 mmol). Se añadieron tolueno (3 mL) y agua (2 mL), y el vial se purgó con gas nitrógeno y se selló. La mezcla se agitó vigorosamente a 80°C durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y la solución del producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar terc-butilo (2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)carbamato como un jarabe incoloro (153 mg, 0,606 mmol, 61%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 8,21 (d, J=6,14 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=1,58 Hz, 1 H), 6,98 - 7,16 (m, 1 H), 4,53 - 4,90 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,33 - 3,47 (m, 2 H), 2,82 (t, J=6,78 Hz, 2 H), 1,46 ppm (s, 9 H).

**B. 2-(5-metoxipiridin-3-il)etan-1-amina dihidrocloruro.** A una solución de terc-butil-(2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)carbamato (153 mg, 0,606 mmol) en isopropanol (2 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró, el sólido residual se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (103 mg, 0,458 mmol, 75%). <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 8,56 (d, J=2,52 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 4,15 (s, 3 H), 3,23 - 3,38 ppm (m, 4 H).

**C. 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-((2-(5-metoxipiridin-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo.** Un vial de 1 dracma equipado con una tapa de tabique se cargó con 4-(((1R,4S)-4-hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidina-5-carbonitrilo (55,0 mg, 0,178 mmol), 2-(5-metoxipiridin-3-il)etan-1-amina diclorhidrato (56,3 mg, 0,214 mmol) y DMSO (1,4 mL). La solución resultante se trató con DIEA (0,125 mL, 0,715 mmol), y el vial se selló y se agitó (250 rpm) a 60°C durante 14 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMSO (1,5 mL) y se filtró. La solución se purificó por procedimientos estándar para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 379,2 [M+1]<sup>+</sup>.

ENSAYOS

ENSAYOS BIOQUÍMICOS

**Ensayo de PKC-theta.** Se usó un ensayo de fluorescencia de resolución de tiempo de 384 pocillos para monitorear la actividad PKC-theta. El ensayo PKC-theta se realizó en el siguiente tampón de ensayo: 50 mM HEPES pH 7,6, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de DTT, 0,01% de Triton X-100, 0,01% de BSA y 0,1 mM de EDTA. Para iniciar la reacción, se mezclaron 200 nM de péptido derivado de S6 marcado con Fam (Molecular Devices) y 10 μM de ATP con 142 pM de His-PKC-theta (Invitrogen) para un volumen de ensayo total de 25 μL en cada pocillo. El ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas y se terminó usando una mezcla de 60 μL/pocillo de Solución de Unión de Detección: 70% de Tampón de Unión Progresiva IMAP A, 30% de Tampón de Unión Progresiva IMAP B, Reactivo de Unión Progresiva 1:600, y Donante Tb TR-FRET 1:400 (Molecular Devices). Las placas de ensayo se incubaron a continuación durante la noche a temperatura ambiente y se leyeron en un Lector Perkin-Elmer Envision. Los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon como la concentración de compuesto a la que el nivel de señal de fluorescencia se reducía al 50% de la ventana de

señal.

Ensayo de PKC-delta. Se usó un ensayo de fluorescencia de resolución de tiempo de 384 pocillos para monitorear la actividad PKC-delta. El ensayo PKC-delta se realizó en el siguiente tampón de ensayo: 50 mM HEPES pH 7,6, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de DTT, 0,01% de Triton X-100, 0,01% de BSA y 0,1 mM de EDTA. Para iniciar la reacción, se mezclaron 200 nM de péptido derivado de S6 marcado con Fam (Molecular Devices) y 10 μM de ATP con 1,5 nM de PKC-delta (Invitrogen) para un volumen de ensayo total de 25 μL en cada pocillo. El ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas y se terminó usando una mezcla de 60 μL/pocillo de Solución de Unión de Detección: 70% de Tampón de Unión Progresiva IMAP A, 30% de Tampón de Unión Progresiva IMAP B, Reactivo de Unión Progresiva 1:600, y Donante Tb TR-FRET 1:400 (Molecular Devices). Las placas de ensayo se incubaron a continuación durante la noche a temperatura ambiente y se leyeron en un Lector Perkin-Elmer Envision. Los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon como la concentración de compuesto a la que el nivel de señal de fluorescencia se reducía al 50% de la ventana de señal.

La Tabla 1 muestra el efecto de los Compuestos de Diaminopirimidilo en los Ensayos Enzimáticos de Quinasa PKC. Ciertos Compuestos de Diaminopirimidilo de la Tabla 1 muestran un efecto en los Ensayos Enzimáticos de Quinasa PKC con un valor de IC<sub>50</sub> que varía de 0,0001 a 10 μM para PKC-theta y una selectividad para PKC-theta sobre PKC-delta que varía de 5 a > 100 veces.

La Tabla 2 muestra el efecto de ciertos compuestos en Ensayos Enzimáticos de Quinasa PKC. Ciertos Compuestos de la Tabla 2 muestran un efecto en los Ensayos Enzimáticos de Quinasa PKC con un valor de IC<sub>50</sub> que varía de 0,001 a 10 μM para PKC-theta y una selectividad para PKC-theta sobre PKC-delta que varía de 5 a > 100 veces.

#### ENSAYOS DE CÉLULAS

Ensayo celular Jurkat: Secreción de IL-2 estimulada por CD3/CD8. La inhibición intracelular de PKC-theta en un intervalo de concentraciones de compuestos de prueba se evaluó en células Jurkat humanas midiendo la producción de citocinas IL-2. Se usó el clon Jurkat humano E6-1 de ATCC para estos estudios. Las células se activaron *in vitro* con anti-CD3 (Life Technologies/Invitrogen) y CD28 antihumano (BD Biosciences) para expresar citocinas proinflamatorias. Las células Jurkat se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con piruvato de sodio 1,0 mM, L-glutamina 2 mM, Hepes 10 mM, aminoácidos no esenciales 1,0 mM, Penicilina 100 IU/mL, Estreptomina 100 μg/mL y 10% de suero de ternera fetal. Las células se colocaron en placas a una densidad de 0,5 millones de células por pocillo en medio de cultivo completo RPMI en una placa de fondo redondo transparente de 96 pocillos (200 μl por pocillo).

Las diluciones compuestas se prepararon a partir de una reserva de 10 mM diluyéndolas primero a las concentraciones apropiadas en DMSO al 100% y a continuación se diluyeron 1:50 en medio RPMI sin suero. A continuación, se agregaron compuestos a los pocillos designados a la dilución de 1:10; la dilución final del compuesto fue 1:500 y la concentración final de DMSO de 0,2% en cada pocillo. Las células se expusieron al compuesto dosificado a 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 y 10 μM por triplicado durante 30 minutos a 37°C. Finalmente, las células se activaron agregando 25 μL por pocillo que contenía 15 μL de Dynabeads anti-CD3 y 2 μg/mL anticuerpo anti-CD28 purificado preparado en medio RPMI sin suero e incubado durante 20 horas a 37°C. Después de la incubación, se recogieron 100 μl de medio de cultivo de cada pocillo. El nivel de IL-2 secretada se midió usando el ensayo de citocina de plex simple MesoScale Discovery (MSD) para IL-2 humana según el protocolo del fabricante. Los datos en bruto se analizaron usando XLfit de IDBS para calcular el porcentaje de inhibición en cada concentración. La fórmula usada para determinar los IC<sub>50</sub> en XLfit fue el número de modelo 205, que utiliza un modelo de respuesta a dosis sigmoideal para calcular los valores de IC<sub>50</sub>. Los valores de IC<sub>50</sub> obtenidos de múltiples experimentos tenían que estar dentro de 2 veces entre sí para ser aceptados (para n = 3) para ser aceptados como un IC<sub>50</sub> válido. Los valores de IC<sub>50</sub> se reportaron como un promedio.

Ciertos Compuestos de Diaminopirimidilo de la Tabla 1 y la Tabla 2 tienen un valor de IC<sub>50</sub> que varía de 0,01 - 10 μM en este ensayo.

Sangre Humana Entera: Secreción de IL-2 estimulada por CD3/CD8. La inhibición intracelular de PKC-theta sobre un intervalo de concentraciones de compuestos de prueba se evaluó en sangre humana entera midiendo la producción de citocinas IL-2. Se obtuvo sangre humana entera de donantes sanos normales bajo el protocolo IRB. La sangre entera se activó *in vitro* con anticuerpos de reticulación de CD3ε (R&D Systems) y CD28 (BD Biosciences) para expresar citocinas proinflamatorias.

Para preparar placas recubiertas con CD3ε, 50 μL con 1 μg/ml CD3ε antihumano (clon UCHT1) en D-PBS estéril (Ca<sup>++</sup>/Mg<sup>++</sup> libre) se añadió a cada pocillo de las placas del módulo CovalinkNH de 96 pocillos (Fisher Scientific) y se incubó durante 16-20 horas a 4°C. Se retiró el CD3 y se lavaron los pocillos con 100 μl de D-PBS antes de transferir sangre pretratada a la placa.

Para preparar sangre entera humana, la sangre se diluyó 1:1 con medio RPMI sin suero y se mezcló suavemente. La sangre diluida se colocó en placas de 96 pocillos con fondo en U (160 µl por pocillo). Diluciones compuestas se prepararon a partir de una reserva de 10 mM diluyéndolas primero a las concentraciones apropiadas en 100% de DMSO y a continuación diluyendo 1:50 en medio RPMI libre de suero. A continuación, se añadió compuesto al pozo designado a la dilución de 1:10. La dilución final del compuesto fue 1:500, y la concentración final de DMSO del 0,2% en cada pocillo. La sangre entera diluida se expuso al compuesto dosificado a 0, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 y 10 µM por triplicado durante 30 minutos a 37°C. La sangre pretratada se transfirió a los pocillos designados de la placa CD3ε pre-recubierta. Finalmente, la sangre se activó agregando 20 µL por pocillo de 2 µg/mL de anticuerpo anti-CD28 purificado preparado en medio RPMI sin suero e incubado durante 20 horas a 37°C. Después de la incubación, se recogieron 100 µl de medio de cultivo de cada pocillo. El nivel de IL-2 se midió usando el ensayo de citocina de plex simple untrasensible MesoScale Discovery (MSD) para IL-2 humana según el protocolo del fabricante. Los datos en bruto se analizaron usando XLfit de IDBS para calcular el porcentaje de inhibición en cada concentración. La fórmula usada para determinar los IC<sub>50</sub> en XLfit fue el número de modelo 205, que utiliza un modelo de respuesta a dosis sigmoideal para calcular los valores de IC<sub>50</sub>. Los valores de IC<sub>50</sub> obtenidos de múltiples experimentos tenían que estar dentro de 2 veces entre sí para ser aceptados (para n = 3) para ser aceptados como un IC<sub>50</sub> válido. Los valores de IC<sub>50</sub> se reportaron como un promedio.

Ciertos Compuestos de Diaminopirimidilo de la Tabla 1 y la Tabla 2 tienen un valor de IC<sub>50</sub> que varía de 0,01 a 10 µM en este ensayo.

## MODELOS ANIMALES

Modelo de activación aguda de células T: Liberación de citocina mediada por SEB en ratones. Las enterotoxinas estafilocócicas (SEA, B, C, D y E) se denominan superantígenos (sAgs) debido a su profundo efecto en un amplio espectro de células T. Son mitogénicas para los humanos, las células T murinas y de conejo y causan una liberación masiva de citocinas tales como IL-2, IFN-γ e IL-6. El modelo de activación de células T mediada por SEB en ratones y ratas es un modelo rápido y robusto que identifica compuestos que inhiben la activación de células T.

Los artículos de prueba o el vehículo se administraron hasta 24 horas antes por vía oral, intravenosa (i.v.), Intraperitoneal (i.p.) o subcutánea (s.c.). Ratones machos C57/B16 fueron inyectados con 25-100 µg de SEB i.p. Se recogieron órganos plasmáticos o linfoides como el bazo o los ganglios linfáticos (GL) 2 horas después de los niveles de citocinas SEB e IL-2 medidos utilizando kits ELISA comerciales estándar.

Ciertos Compuestos de Diaminopirimidilo, según descrito en esta invención, tienen, o es de esperar que tengan, un valor de DE<sub>50</sub> de <100 mg/kg, teniendo algunos compuestos una DE<sub>50</sub> de <10 mg/kg y otros una DE<sub>50</sub> de <1 mg/kg.

Modelo de Enfermedad de Injerto contra Huésped. Las reacciones inmunes no deseadas conocidas como enfermedad de injerto contra huésped (EICH), mediadas principalmente por células T, son una causa importante de falla del injerto en receptores alogénicos de trasplante de órganos. Este fenómeno se modela en roedores mediante la inyección de bazo alogénico o células T aisladas en un donante, y la medición posterior de esa respuesta EICH, que permite la identificación de compuestos terapéuticos que suprimen la activación de las células T.

Ratones C57B1/6 se usaron como fuente de células donantes y B6D2F1 (F1 de C57B1/6 X DBA/2) fueron utilizados como destinatarios. Bazos fueron retirados de los animales donantes (C57B1/6) y las suspensiones celulares se prepararon en solución salina tamponada con fosfato. Se inyectó un total de 20 - 30x10<sup>6</sup> células en los tejidos subcutáneos plantares sueltos en la base de los dedos del pie izquierdo del animal receptor (B6D2F1). Suspensiones celulares de cepa del animal receptor se prepararon e inyectaron de manera similar en el pie derecho de los animales receptores como el grupo de control singénico. Los ganglios linfáticos poplíteos de los lados izquierdo y derecho se extirparon 4 días después de la inyección, se despojaron del tejido adiposo adherente y se pesaron. Los artículos de prueba o el vehículo se administraron hasta 24 horas antes de las inyecciones de células de bazo por vía oral, i.v., i.p. o s.c. La diferencia en el agrandamiento de los ganglios linfáticos cuando se trató con un artículo de prueba en comparación con el agrandamiento de los ganglios linfáticos con el tratamiento del vehículo se expresa como % inhibición.

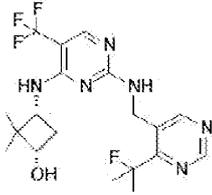
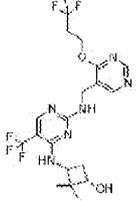
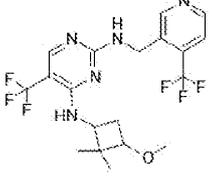
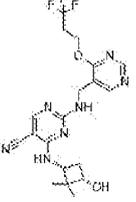
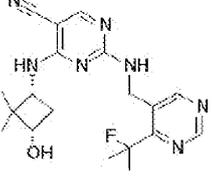
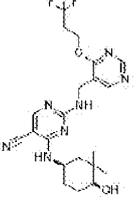
Compuestos de Diaminopirimidilo, según descritos en esta invención, tienen, o es de esperar que tengan, un valor de DE<sub>50</sub> de <100 mg/kg, teniendo algunos compuestos una DE<sub>50</sub> de <10 mg/kg y otros una DE<sub>50</sub> de <1 mg/kg.

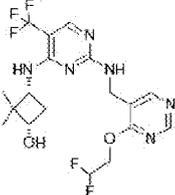
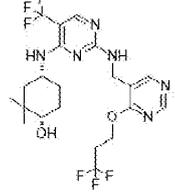
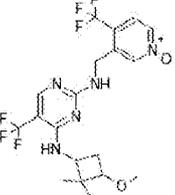
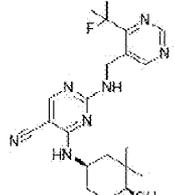
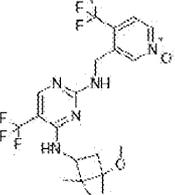
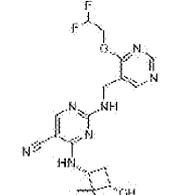
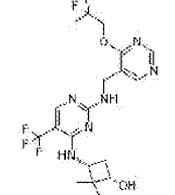
## TABLAS DE ACTIVIDAD

Cada uno de los compuestos de las Tablas 1 y 2 fueron evaluados en uno o más de los ensayos bioquímicos y se observó que presentaban actividad en el mismo, mostrando todos los compuestos una IC<sub>50</sub> inferior a 10 µM en el Ensayo PKC-theta, mostrando algunos compuestos una IC<sub>50</sub> inferior a 100 nM (Nivel de Actividad **D**), mostrando otros

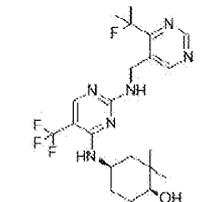
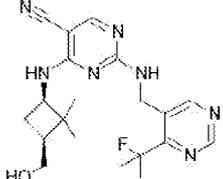
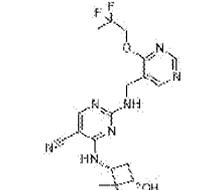
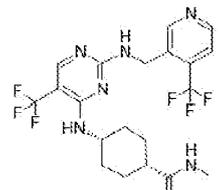
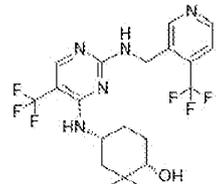
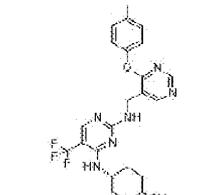
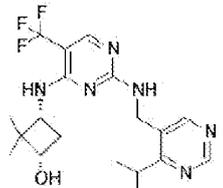
5 una IC<sub>50</sub> de entre 100 nM y 800 nM (Nivel de Actividad **C**), mostrando otros una IC<sub>50</sub> de entre 800 nM y 2 μM (Nivel de Actividad **B**), y mostrando otros una IC<sub>50</sub> de entre 2 μM y 10 μM (Nivel de Actividad **A**). También se encontró que los compuestos tenían selectividad para PKC-theta sobre PKC-delta, que algunos compuestos muestran selectividad (Nivel de Selectividad = relación de IC<sub>50</sub> PKC-delta/IC<sub>50</sub> PKC-theta) de >100 veces (nivel de selectividad **E**), algunos una selectividad de entre 20- y 100 veces (nivel de selectividad **F**), algunos una selectividad de entre 5- y 20 veces (nivel de selectividad **G**) y otros teniendo una nivel de selectividad de 5 veces o menos (nivel de selectividad **H**).

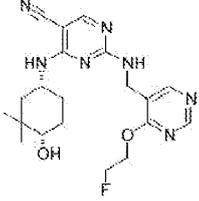
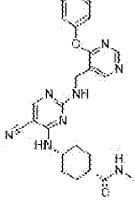
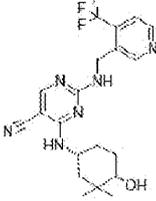
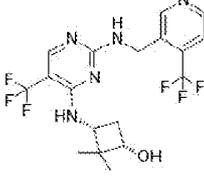
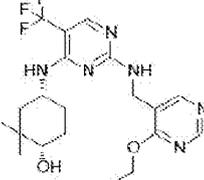
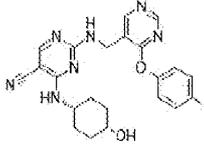
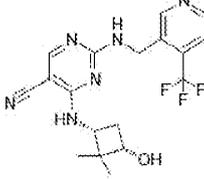
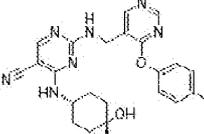
**Tabla 1.** El compuesto N° 118 de la Tabla 1 es un compuesto de referencia.  
Los compuestos N° 1 a 117 y 119 a 334 de la Tabla 1 son compuestos de la presente invención.

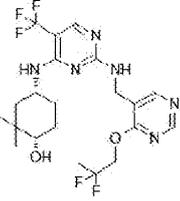
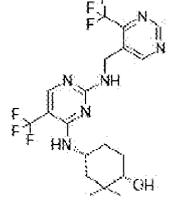
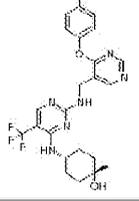
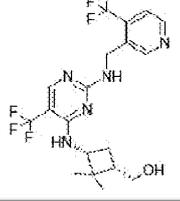
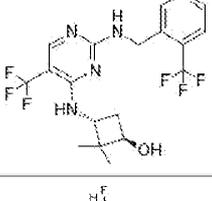
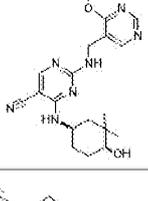
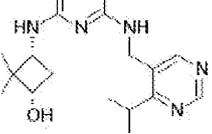
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
1		429,3	D	E
2		481,4	D	E
3		450,1	D	E
4		438,2	D	E
5		386,1	D	E
6		466,2	D	E

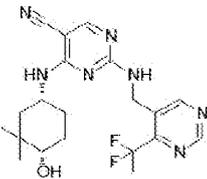
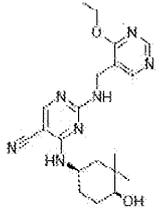
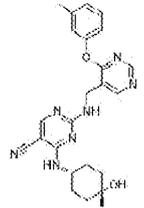
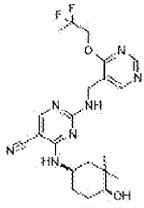
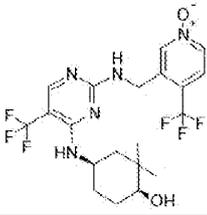
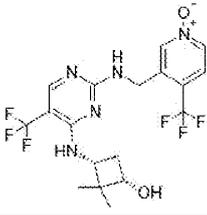
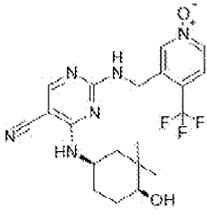
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
7		448,2	D	E
8		509,2	D	E
9		466,2	D	E
10		414,2	D	E
11		479,5	D	E
12		406,1	D	E
13		463,4	D	E

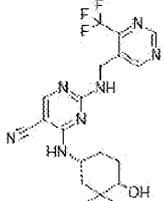
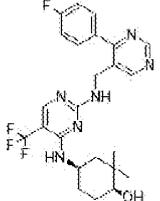
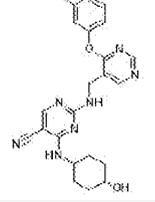
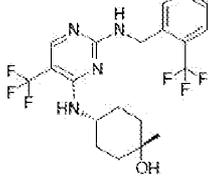
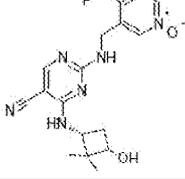
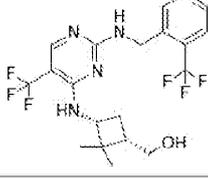
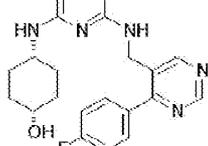
ES 2 812 605 T3

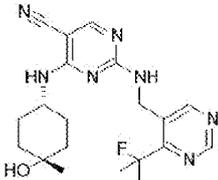
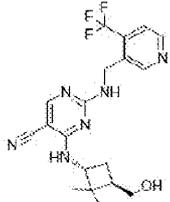
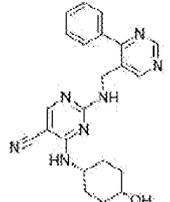
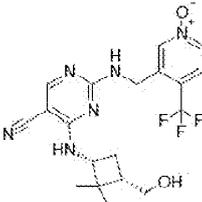
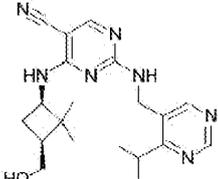
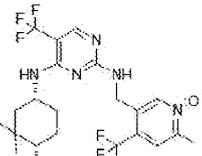
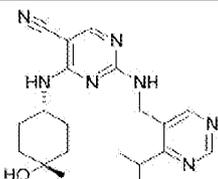
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
14		457,4	D	E
15		400,4	D	E
16		420,2	D	E
17		477,1	D	E
18		464,3	D	E
19		475,3	D	E
20		411,3	D	E

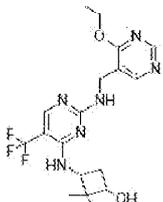
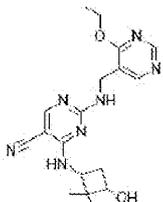
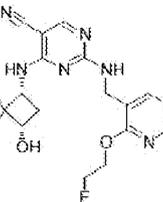
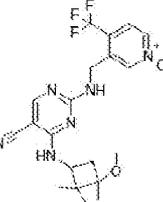
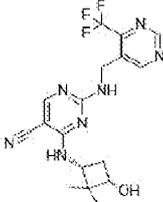
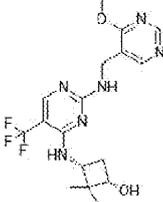
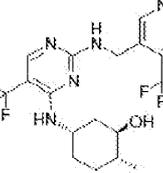
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
21		416,2	D	E
22		473,3	D	E
23		421,2	D	E
24		436,1	D	E
25		441,2	D	E
26		432,2	D	E
27		393,1	D	E
28		446,3	D	E

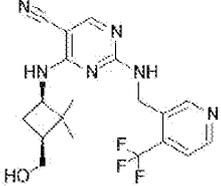
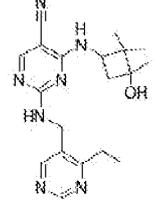
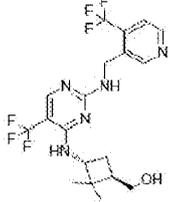
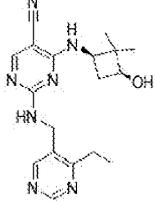
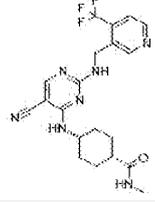
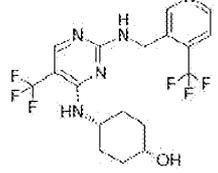
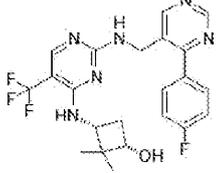
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
29		491,2	D	E
30		465	D	E
31		489,3	D	E
32		450,2	D	E
33		436,1	D	E
34		434,1	D	E
35		368,1	D	E

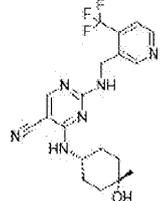
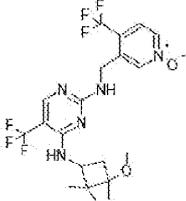
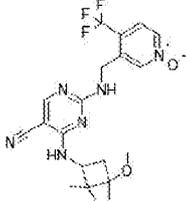
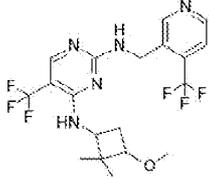
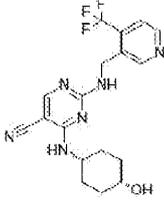
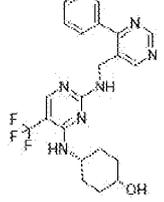
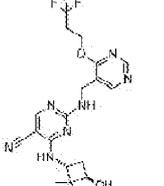
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
36		418,2	D	E
37		398,1	D	E
38		446,2	D	E
39		448,2	D	E
40		480,1	D	E
41		452,1	D	E
42		437,2	D	E

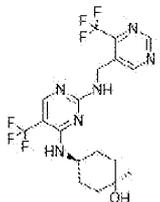
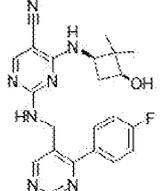
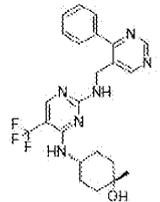
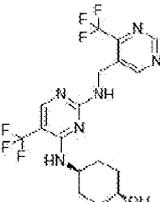
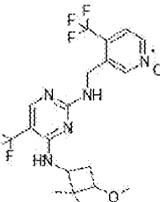
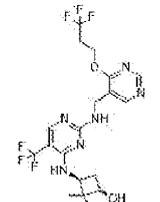
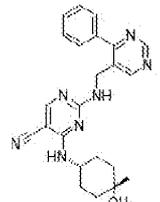
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
43		422,2	D	E
44		491,2	D	E
45		432,3	D	E
46		450,1	D	E
47		409	D	E
48		466,2	D	E
49		420,1	D	E

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
50		400,2	D	E
51		407,4	D	E
52		402,3	D	E
53		423,2	D	E
54		382,2	D	E
55		494,3	D	E
56		382,2	D	E

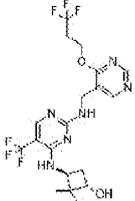
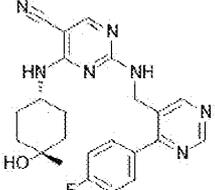
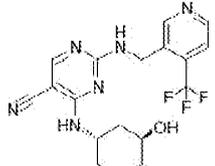
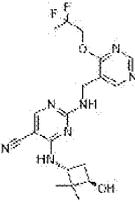
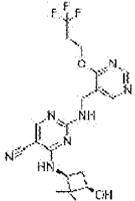
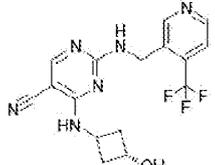
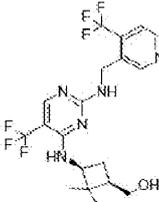
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
57		413,1	D	F
58		370,2	D	F
59		387,3	D	F
60		437,5	D	F
61		394,1	D	F
62		399,2	D	F
63		450,2	D	F

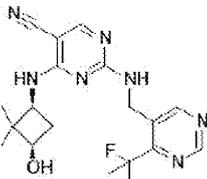
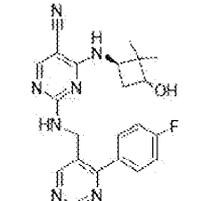
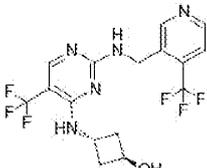
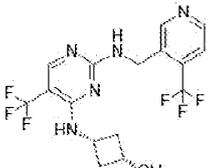
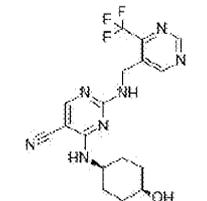
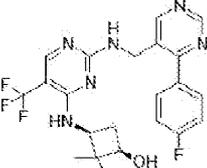
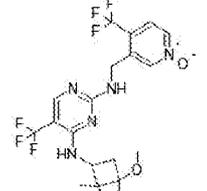
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
64		407,3	D	F
65		368,2	D	F
66		450,2	D	F
67		354,2	D	F
68		434,3	D	F
69		436	D	F
70		463,1	D	F

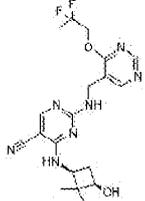
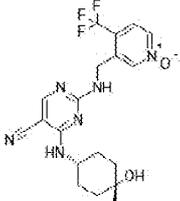
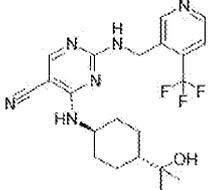
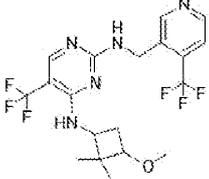
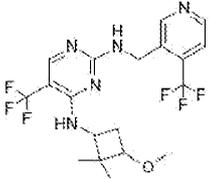
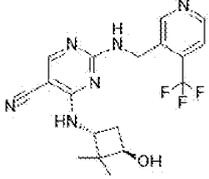
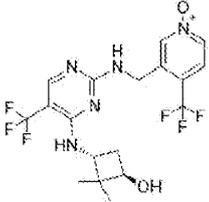
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
71		407,3	D	F
72		479,5	D	F
73		437,5	D	F
74		450,1	D	F
75		393,2	D	F
76		445,5	D	F
77		438,4	D	F

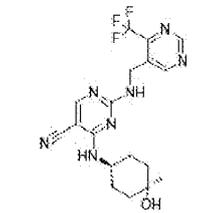
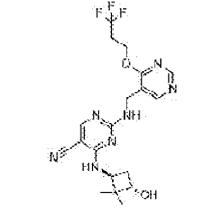
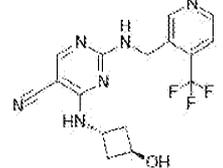
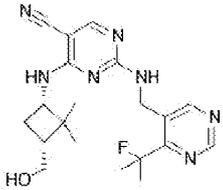
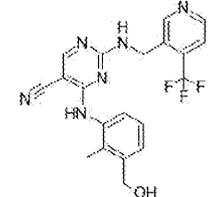
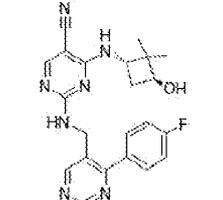
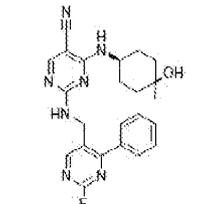
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
78		541	D	F
79		420,2	D	F
80		459,4	D	F
81		437	D	F
82		466,3	D	F
83		481,4	D	F
84		416,4	D	F

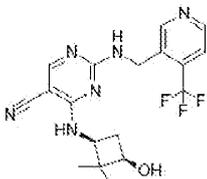
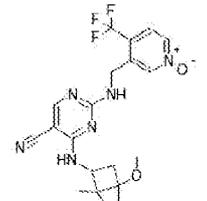
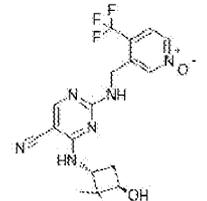
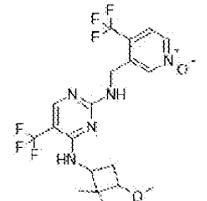
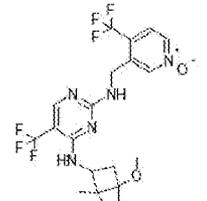
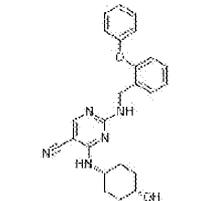
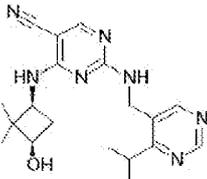
ES 2 812 605 T3

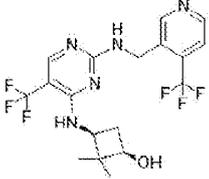
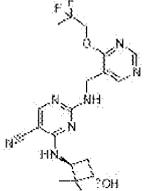
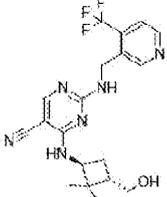
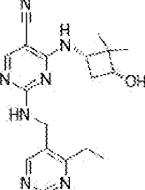
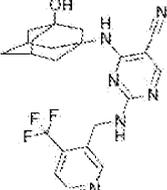
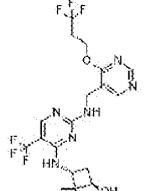
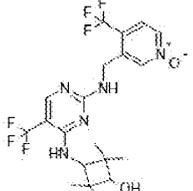
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
85		481,4	D	F
86		434,1	D	F
87		407,3	D	F
88		420,4	D	F
89		438,4	D	F
90		365,2	D	F
91		450,2	C	F

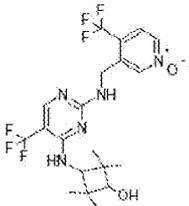
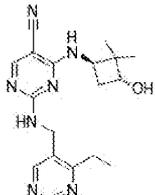
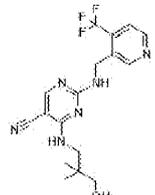
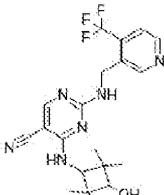
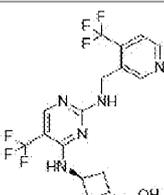
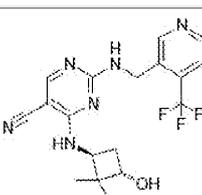
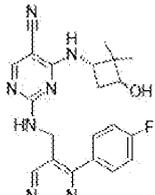
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
92		386,1	C	F
93		420,2	C	F
94		408,2	C	F
95		408,2	C	F
96		394	C	F
97		463,1	C	F
98		479,5	C	F

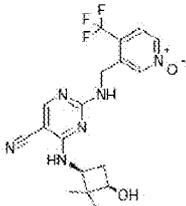
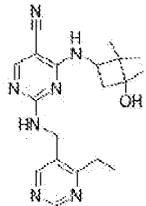
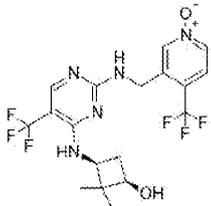
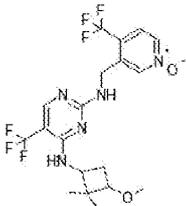
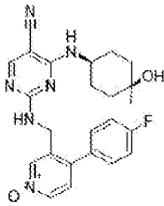
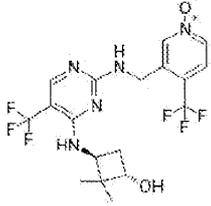
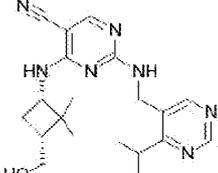
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
99		420,4	C	F
100		423,4	C	F
101		435,1	C	F
102		450,1	C	F
103		450,1	C	F
104		393,1	C	F
105		452,1	C	F

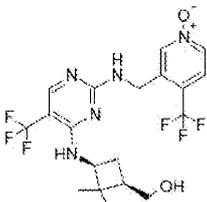
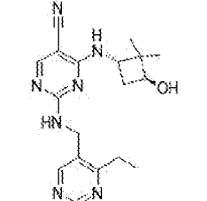
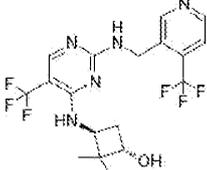
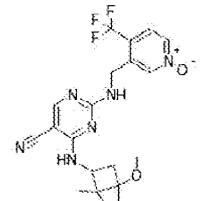
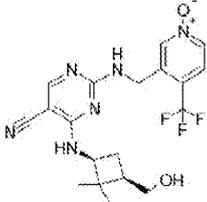
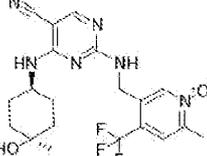
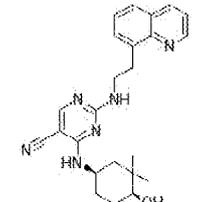
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
106		408	C	F
107		438,4	C	F
108		365,2	C	F
109		400,2	C	F
110		414,2	C	F
111		420,2	C	F
112		433,2	C	F

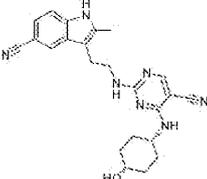
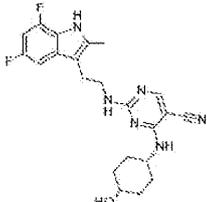
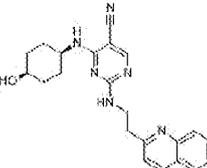
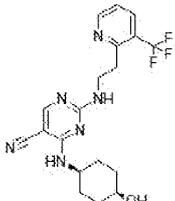
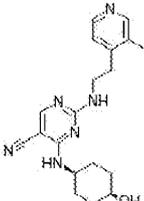
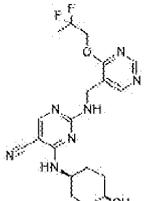
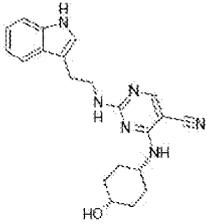
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
113		393,1	C	F
114		437,5	C	F
115		409	C	F
116		466,4	C	F
117		479,5	C	F
118		416,1	C	F
119		368,1	C	F

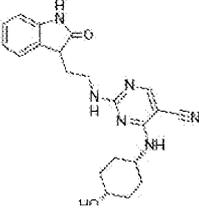
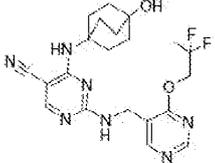
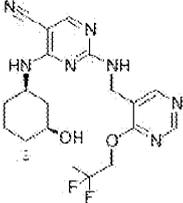
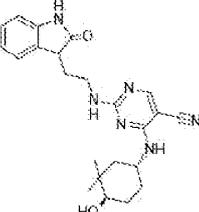
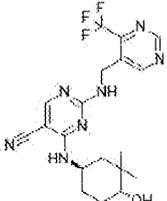
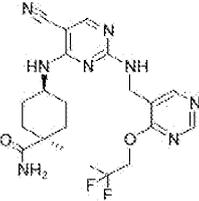
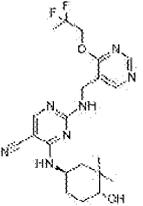
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
120		436,1	C	F
121		420,4	C	F
122		407,4	C	F
123		354,2	C	F
124		445,2	B	F
125		481,4	D	G
126		480	D	G

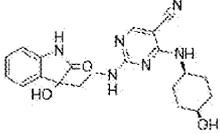
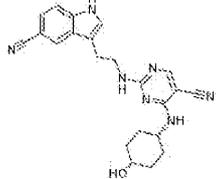
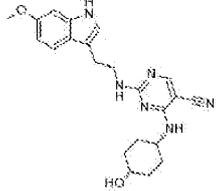
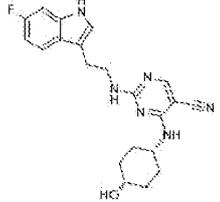
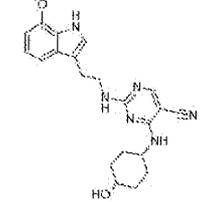
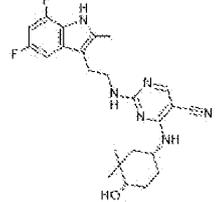
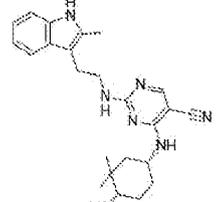
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
127		480	D	G
128		354,2	C	G
129		381,3	C	G
130		420,8	C	G
131		450,4	C	G
132		393,1	C	G
133		420,2	C	G

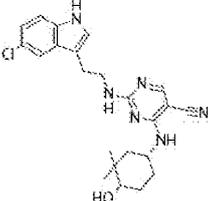
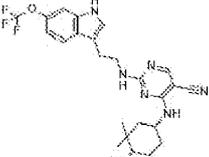
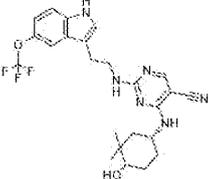
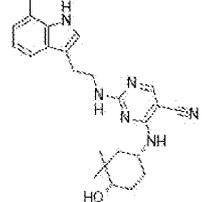
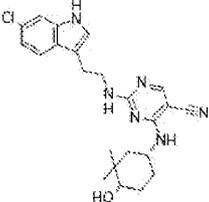
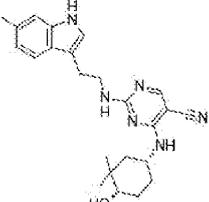
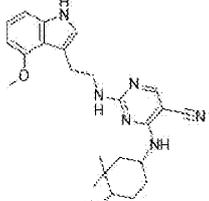
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
134		409	C	G
135		368,2	C	G
136		452,1	C	G
137		466,4	C	G
138		449,3	C	G
139		452,1	C	G
140		382,3	C	G

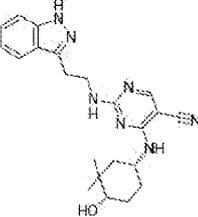
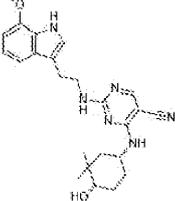
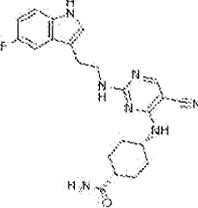
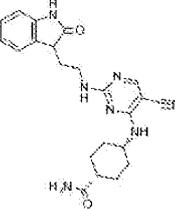
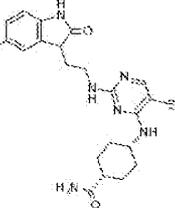
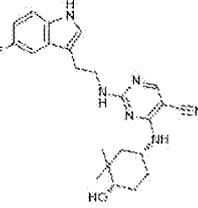
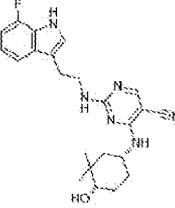
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
141		466,2	B	G
142		354,2	B	G
143		436,1	B	G
144		437,5	B	G
145		423,2	B	G
146		437,4	B	G
147		416,4	C	G

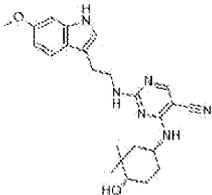
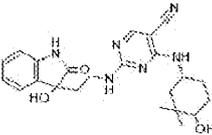
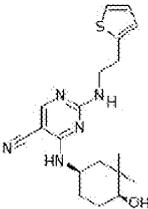
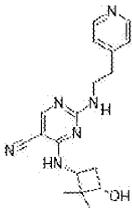
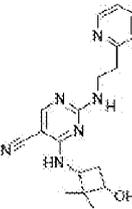
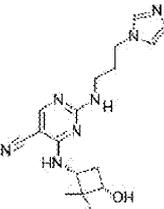
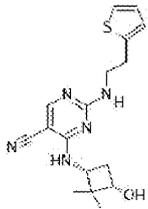
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
148		416,2	A	H
149		426,4	A	H
150		388,4	A	H
151		407,2	A	H
152		353,4	A	H
153		420,2	D	
154		377,2	C	

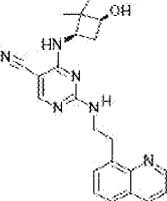
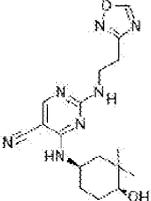
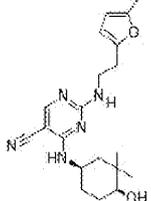
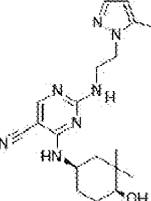
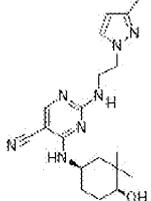
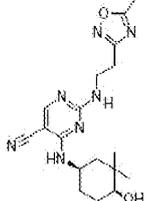
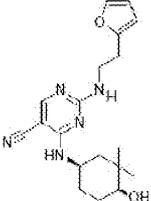
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
155		393,2	C	
156		446,2	B	G
157		434,2	C	F
158		421,2	C	G
159		422,2	C	F
160		461,2	D	E
161		448,5	C	F

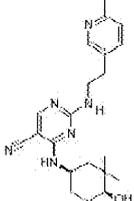
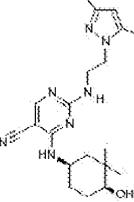
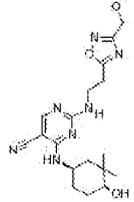
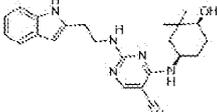
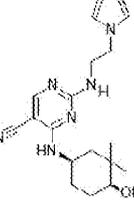
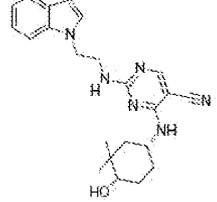
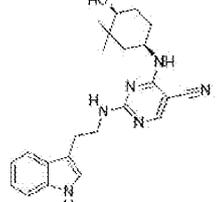
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
162		409,2	A	H
163		402,2	A	H
164		407,2	B	G
165		395,2	B	G
166		407,2	B	G
167		455,2	C	
168		419,2	C	

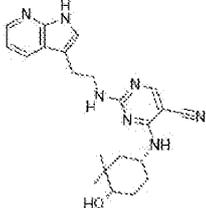
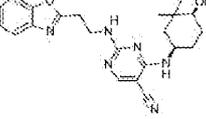
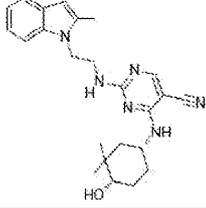
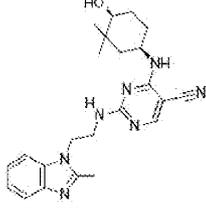
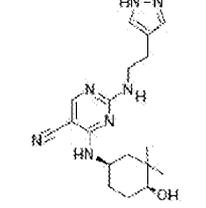
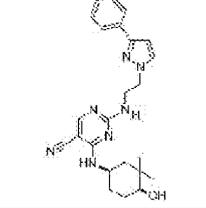
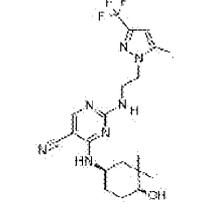
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
169		439,2	C	
170		489,2	C	
171		489,2	A	
172		419,2	C	F
173		439,2	C	F
174		419,2	B	H
175		435,2	C	G

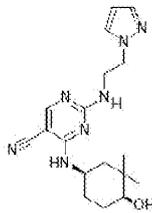
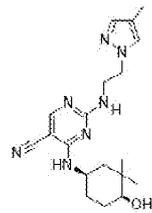
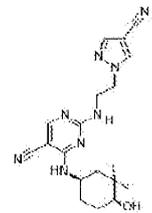
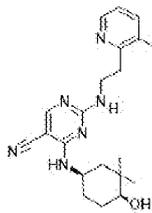
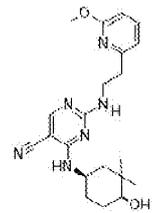
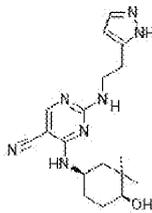
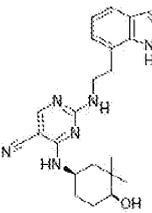
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
176		406,2	B	
177		435,2	C	
178		422,2	D	F
179		420,2	D	E
180		448,2	D	E
181		423,2	C	
182		423,2	D	

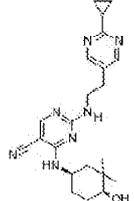
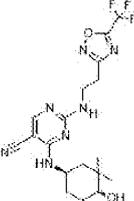
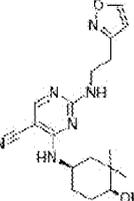
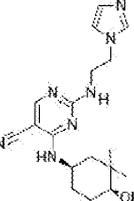
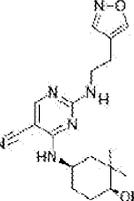
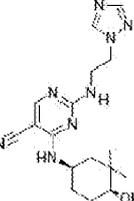
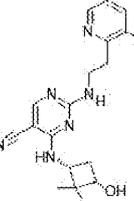
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
183		435,3	D	
184		437,2	C	
185		372,2	C	F
186		339,2	B	G
187		339,2	A	H
188		342,2	A	H
189		344,2	C	H

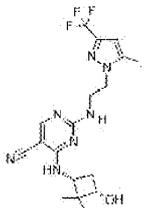
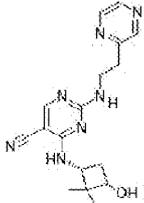
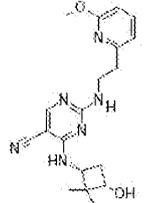
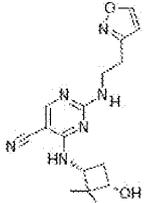
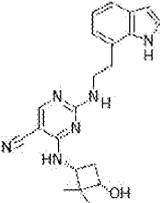
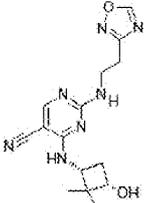
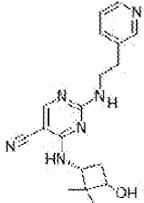
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
190		389,2	A	H
191		358,2	A	H
192		370,2	C	F
193		370,2	A	H
194		370,2	A	H
195		372,2	A	H
196		356,2	C	G

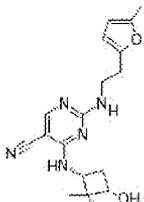
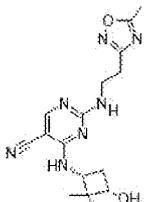
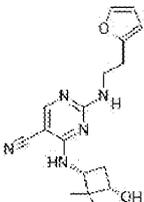
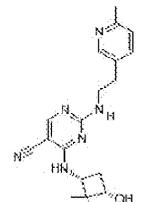
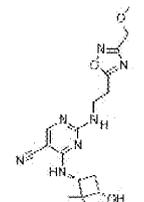
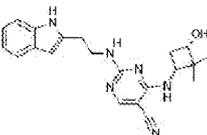
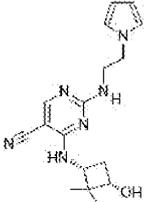
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
197		381,2	B	G
198		384,2	A	H
199		402,2	A	H
200		405,2	B	G
201		355,2	C	F
202		406,2	A	H
203		405,2	D	F

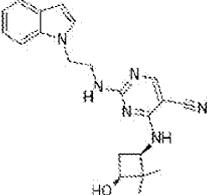
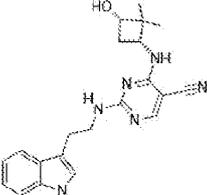
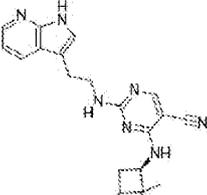
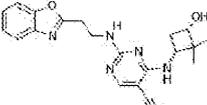
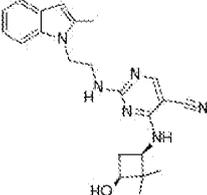
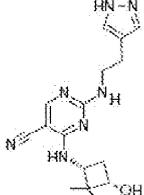
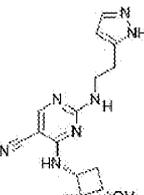
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
204		406,2	C	F
205		407,2	A	H
206		419,2	C	F
207		420,2	A	H
208		356,2	C	G
209		432,2	A	H
210		438,2	B	G

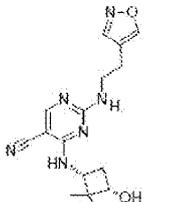
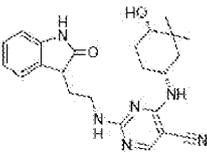
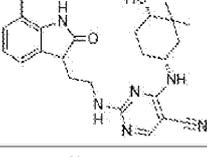
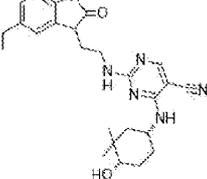
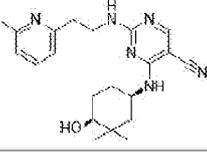
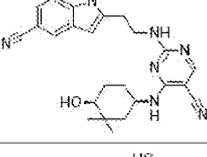
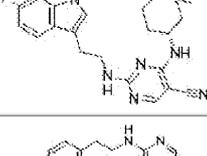
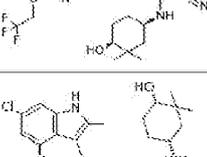
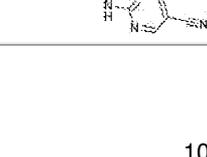
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
211		356,2	A	H
212		370,2	A	H
213		381,2	A	H
214		381,2	A	H
215		397,2	B	G
216		356,2	B	G
217		405,2	C	G

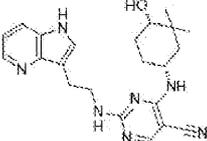
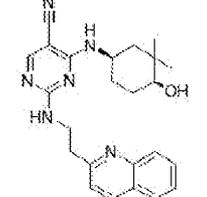
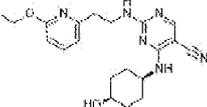
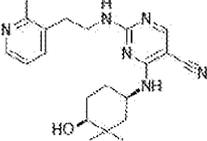
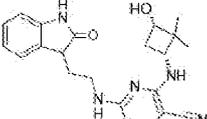
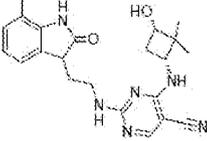
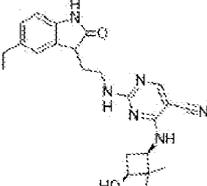
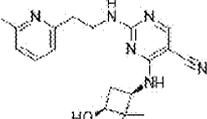
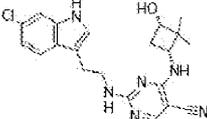
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
218		408,2	A	H
219		426,2	B	G
220		357,2	B	G
221		356,2	A	H
222		357,2	B	G
223		357,2	A	H
224		353,2	A	H

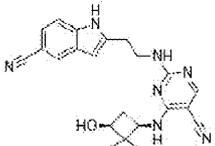
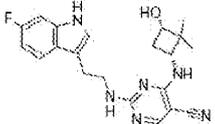
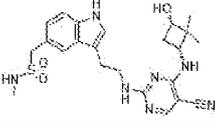
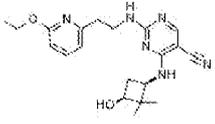
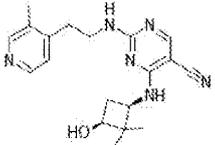
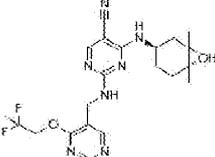
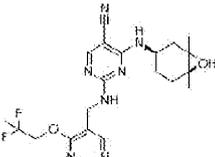
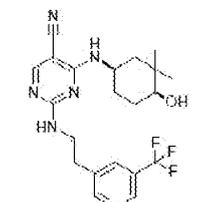
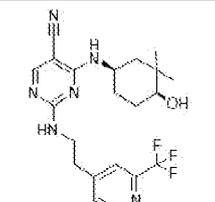
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
225		410,2	A	H
226		340,2	A	H
227		369,2	B	G
228		329,2	B	G
229		377,2	B	G
230		330,2	A	H
231		339,2	B	G

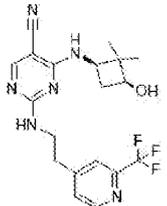
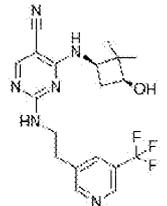
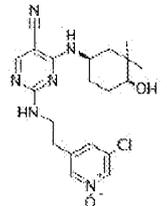
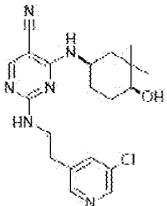
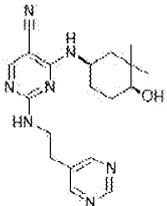
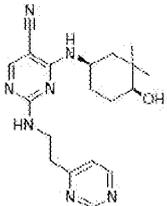
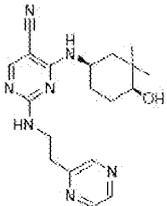
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
232		342,2	C	F
233		344,2	A	H
234		327,2	B	G
235		353,2	A	H
236		374,2	A	H
237		377,2	B	G
238		328,2	C	G

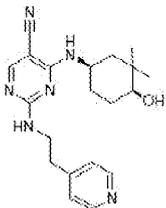
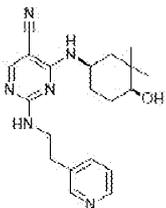
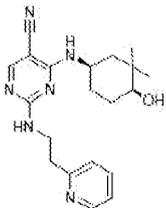
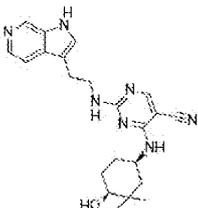
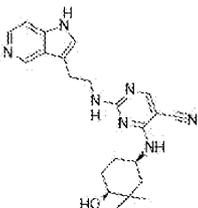
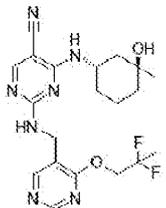
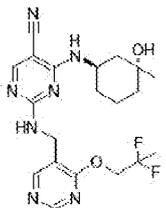
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
239		378,2	A	H
240		377,2	D	G
241		378,2	B	G
242		379,2	A	H
243		391,2	B	G
244		328,2	C	G
245		328,2	B	G

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
246		329,2	A	H
247		421,2	D	
248		435,2	D	F
249		449,2	D	E
250		381,2	B	G
251		430,2	C	G
252		423,2	D	E
253		465,2	C	F
254		488,2	C	G

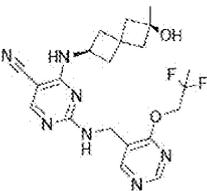
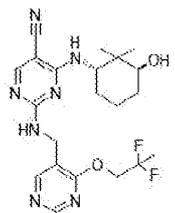
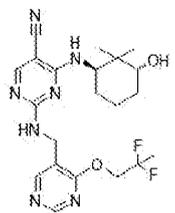
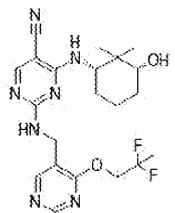
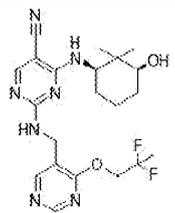
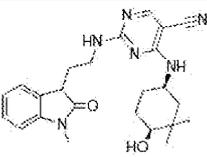
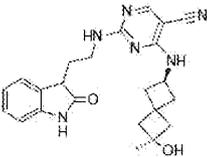
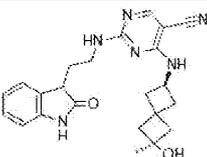
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
255		406,2	A	H
256		417,2	B	G
257		411,2	B	G
258		381,2	C	F
259		393,2	D	E
260		407,2	D	F
261		421,2	D	
262		353,2	A	H
263		411,2	C	G

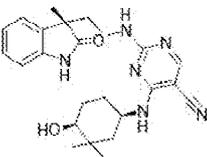
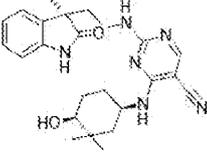
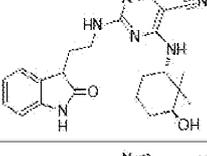
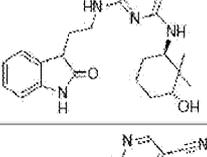
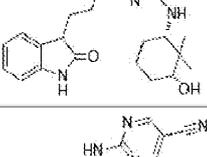
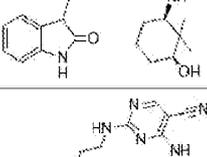
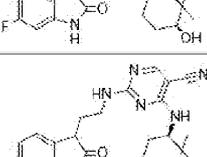
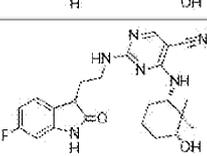
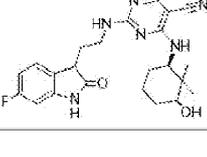
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
264		402,2	C	G
265		395,2	C	G
266		484,2	A	H
267		383,2	B	G
268		353,2	B	G
269		462,2	C	F
270		462,2	D	E
271		435,3	B	G
272		435,2	C	G

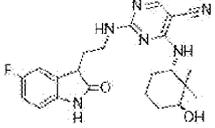
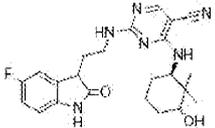
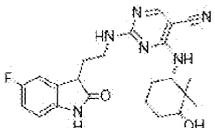
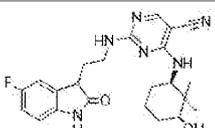
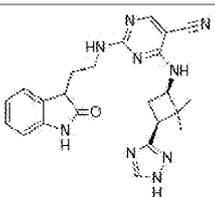
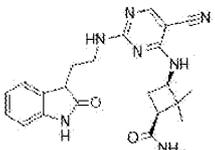
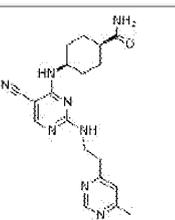
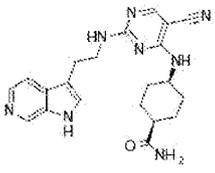
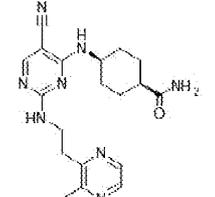
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
273		407,2	B	G
274		407,1	B	G
275		417,2	B	G
276		401,2	C	F
277		368,2	A	H
278		368,2	A	H
279		368,2	A	H

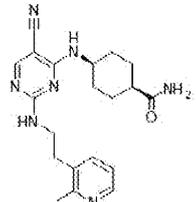
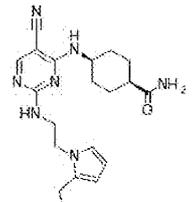
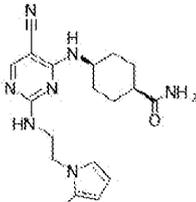
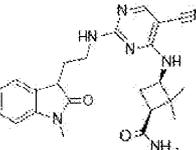
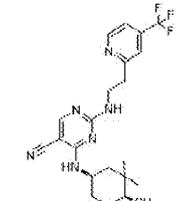
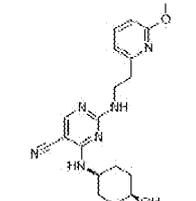
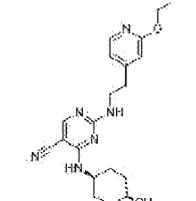
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
280		367,2	C	G
281		367,2	B	G
282		367,2	A	H
283		406,2	C	F
284		406,2	A	H
285		434,5	A	H
286		434,5	C	F

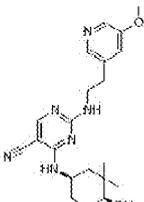
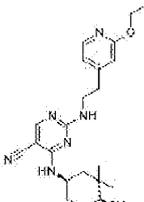
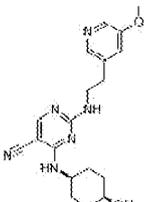
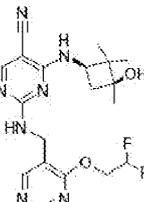
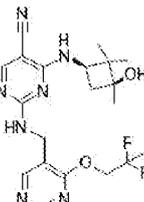
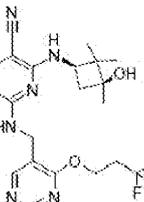
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
287		434,2	C	F
288		404,2	C	G
289		390,2	B	G
290		376,2	C	F
291		436,2	A	H
292		419,2	D	F
293		422,2	A	
294		446,1	C	F

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
295		446,1	C	F
296		448,2	C	F
297		448,2	C	F
298		448,2	D	E
299		448,2	D	E
300		435,2	B	G
301		419,2	C	F
302		419,2	B	G

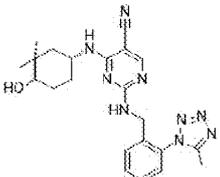
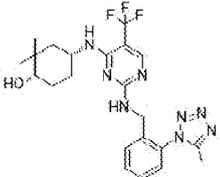
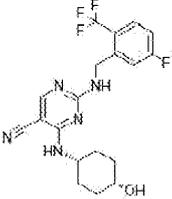
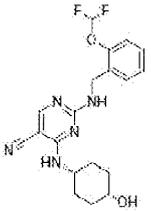
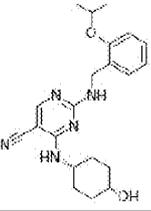
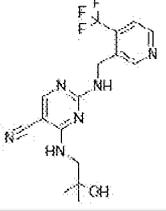
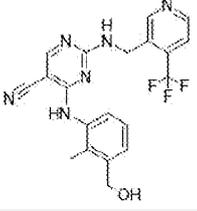
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
303		435,2	A	H
304		435,2	C	F
305		421,2	C	G
306		421,2	C	H
307		421,2	C	G
308		421,2	C	H
309		439,2	B	G
310		439,2	B	H
311		439,2	C	G
312		439,2	C	G

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
313		439,2	C	F
314		439,2	C	H
315		439,2	C	G
316		439,2	D	F
317		444,2	D	E
318		420,2	D	E
319		380,8	A	H
320		404,8	C	F
321		380,8	A	H

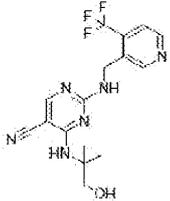
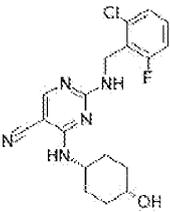
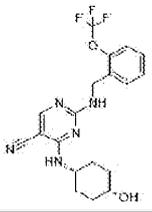
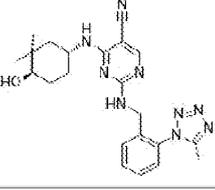
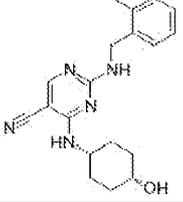
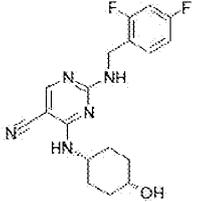
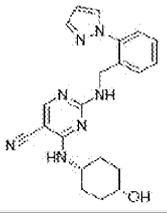
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
322		380,2	C	G
323		382,2	C	G
324		368,2	B	G
325		433,8	C	F
326		435,2	C	G
327		369,2	A	H
328		383,2	A	H

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
329		397,2	C	G
330		411,2	C	G
331		369,2	A	H
332		420,2	D	E
333		434,2	D	E
334		452,2	D	E

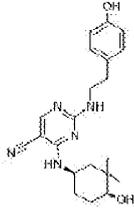
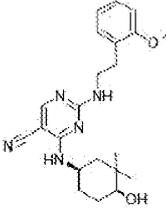
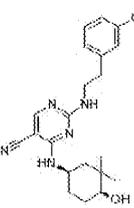
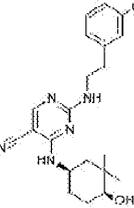
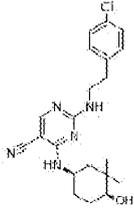
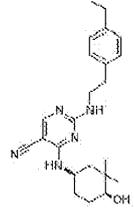
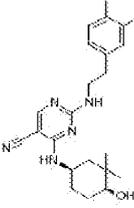
**Tabla 2** Compuestos No. 1 a 5, 8 a 14 y 16 a 198 de la Tabla 2 son compuestos de referencia.  
Compuestos No. 6, 7 y 15 de la Tabla 2 son compuestos de la presente invención.

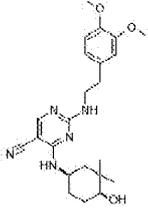
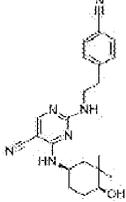
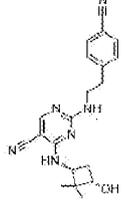
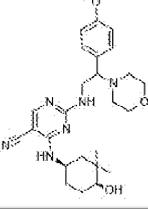
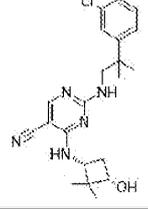
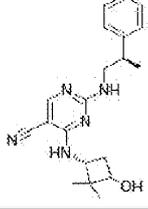
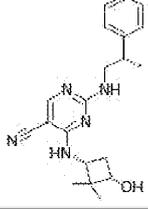
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
1		434,2	D	E
2		477,1	D	E
3		410,2	D	F
4		390,2	C	F
5		382,1	C	F
6		367,3	C	F
7		415,4	C	F

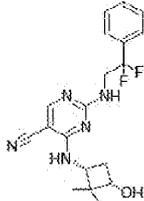
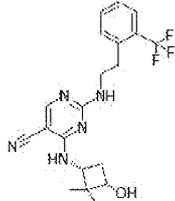
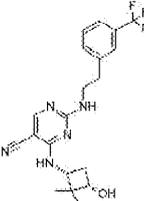
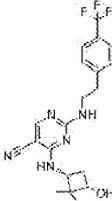
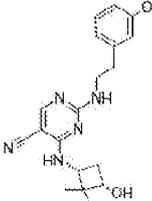
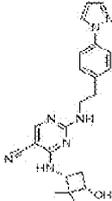
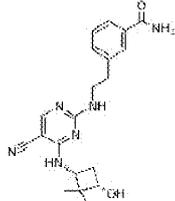
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
8		392,4	C	G
9		358,4	C	G
10		400,2	C	G
11		418,5	B	G
12		434,3	B	G
13		409,5	B	G
14		477,1	B	G

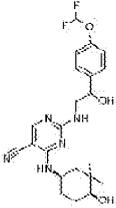
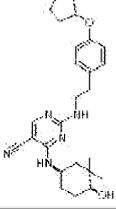
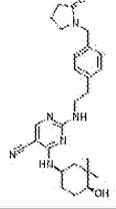
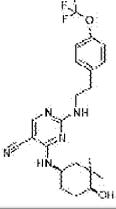
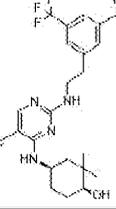
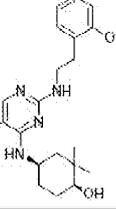
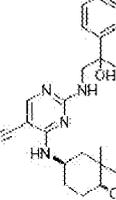
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
15		367,2	C	G
16		376,5	C	H
17		408,3	B	H
18		434,2	A	H
19		338,4	A	H
20		360,2	A	H
21		390,4	A	H

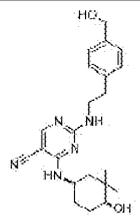
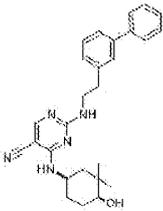
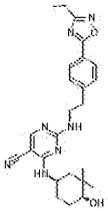
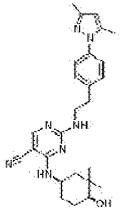
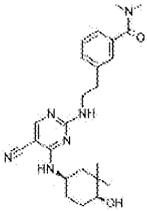
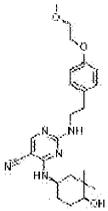
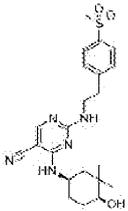
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
22		372,4	A	H
23		386,6	A	H
24		477,1	A	H
25		434,2	A	H
26		477,1	A	H
27		4220 4	A	H
28		324,4	A	H

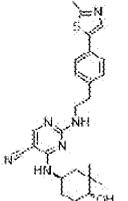
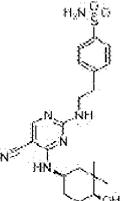
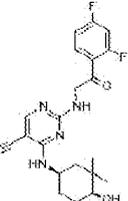
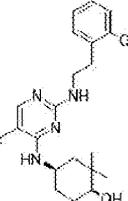
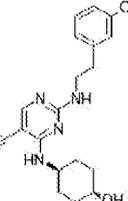
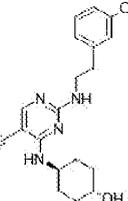
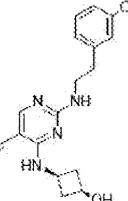
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
29		382,4	D	H
30		396,3	C	F
31		396,3	D	F
32		400,2	D	E
33		400,2	C	F
34		394,2	C	F
35		394,2	D	F

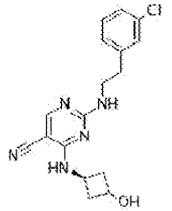
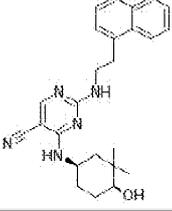
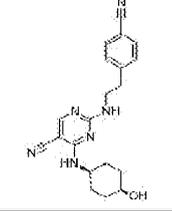
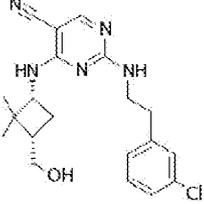
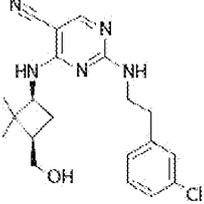
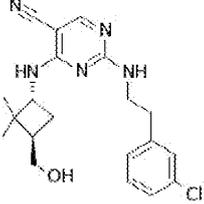
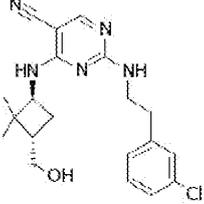
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
36		426,2	C	G
37		391,2	C	F
38		363,2	C	G
39		480,4	A	H
40		400,2	A	H
41		352,4	B	G
42		352,3	C	H

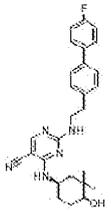
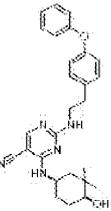
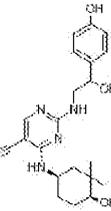
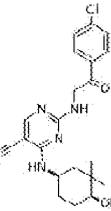
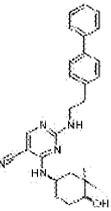
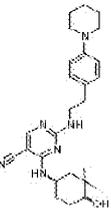
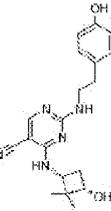
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
43		374,2	C	H
44		406,2	C	G
45		406,2	C	G
46		406,2	B	G
47		354,3	C	H
48		404,2	D	F
49		381,2	C	F

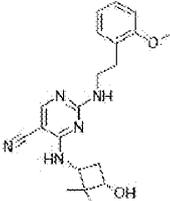
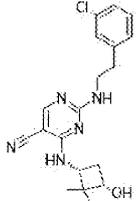
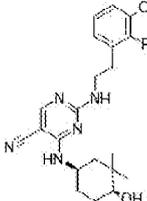
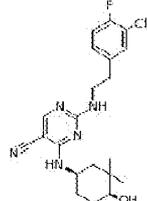
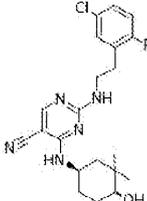
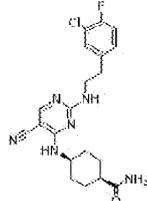
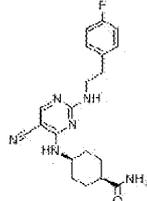
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
50		448,2	A	H
51		450,2	C	G
52		462,2	C	G
53		450,2	C	F
54		502,2	B	G
55		450,2	C	G
56		393,3	B	G

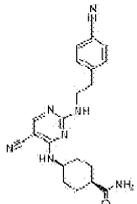
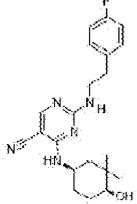
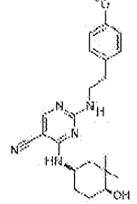
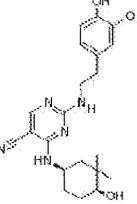
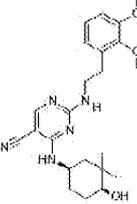
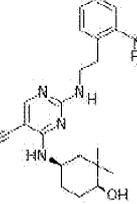
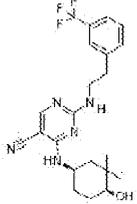
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
57		396,2	C	H
58		442,3	B	G
59		462,2	C	F
60		459,2	B	G
61		436,4	A	H
62		439,5	C	F
63		443	C	F

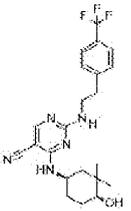
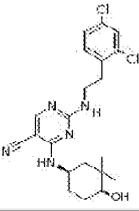
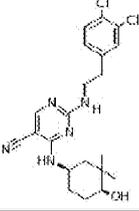
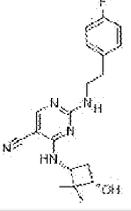
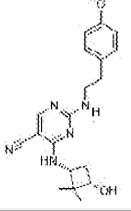
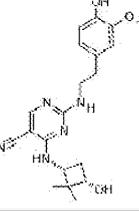
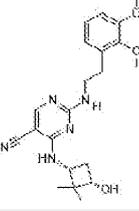
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
64		462	D	E
65		444,3	C	F
66		415,4	C	F
67		381,5	C	F
68		372,2	C	F
69		372,2	B	G
70		344,2	B	G

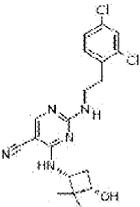
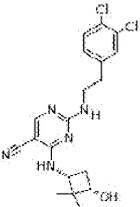
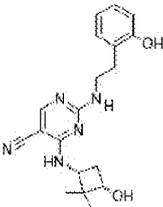
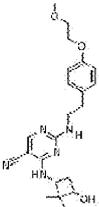
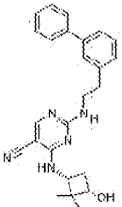
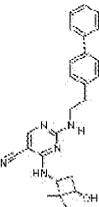
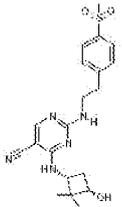
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
71		344	A	H
72		415,4	C	F
73		363,2	B	G
74		386,2	D	F
75		386,2	B	G
76		386,2	D	F
77		386,2	A	H

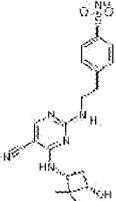
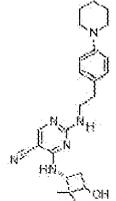
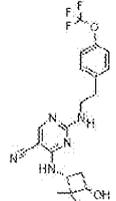
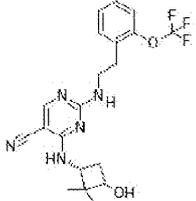
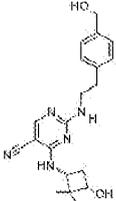
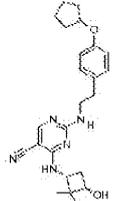
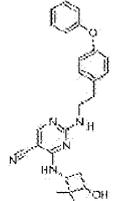
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
78		459	C	F
79		457,3	C	F
80		397,3	A	H
81		413,2	C	F
82		441,2	D	E
83		448,4	C	F
84		354,2	C	H

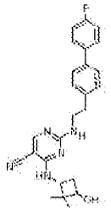
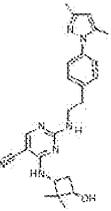
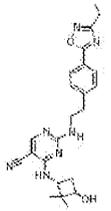
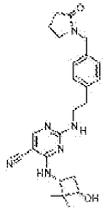
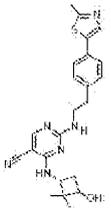
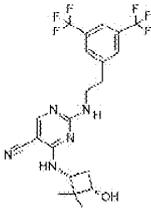
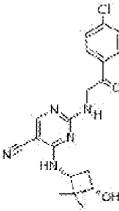
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
85		368,2	C	G
86		372,2	D	G
87		419,2	D	E
88		418,2	D	E
89		427,2	D	F
90		417,2	D	F
91		383,2	C	F

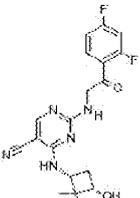
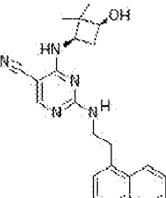
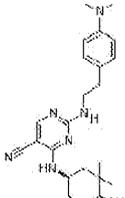
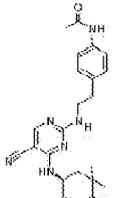
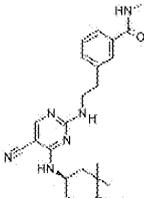
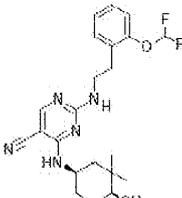
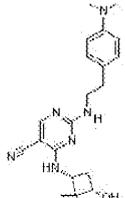
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
92		390,2	C	G
93		384,2	C	F
94		396,2	C	F
95		412,2	C	G
96		426,2	C	G
97		434,2	C	F
98		434,2	C	F

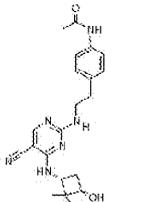
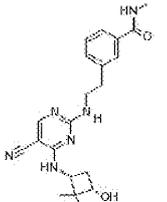
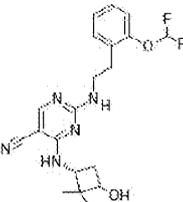
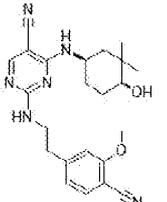
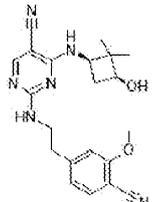
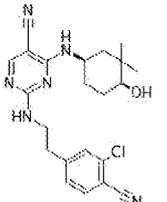
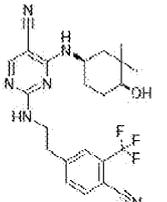
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
99		434,2	C	G
100		434,2	C	F
101		434,2	C	F
102		356,2	C	G
103		368,2	C	G
104		384,2	A	H
105		398,2	B	G

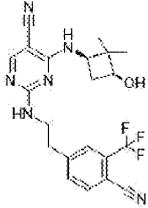
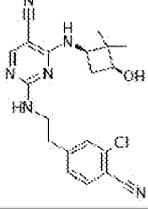
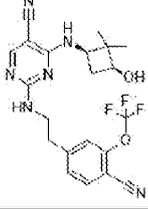
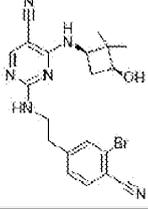
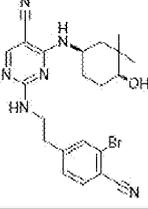
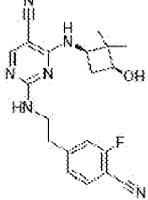
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
106		406,2	c	F
107		406,2	c	G
108		354,2	B	G
109		412,2	C	G
110		414,2	C	H
111		414,2	C	F
112		416,2	B	G

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
113		417,2	C	G
114		421,2	B	G
115		422,2	B	G
116		422,2	C	G
117		368,2	C	G
118		422,2	B	G
119		430,2	C	F

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
120		432,2	C	F
121		432,2	B	G
122		343,2	C	G
123		435,2	B	G
124		435,2	C	F
125		474,2	C	F
126		386,2	C	G

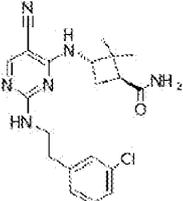
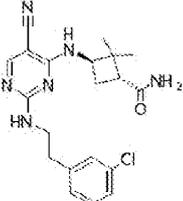
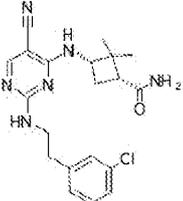
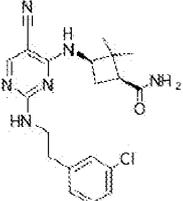
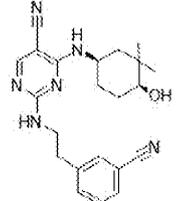
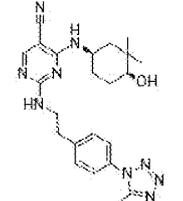
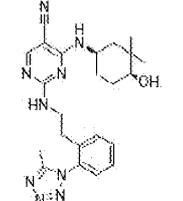
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
127		388,2	C	F
128		388,2	C	F
129		409,2	C	F
130		423,2	C	F
131		423,2	B	G
132		432,2	C	F
133		381,2	C	G

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
134		395,2	C	G
135		396,2	B	G
136		404,2	C	G
137		421,2	C	G
138		393,2	B	G
139		425,2	C	F
140		459,2	C	G

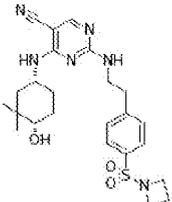
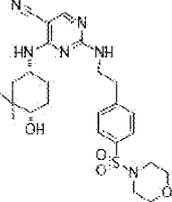
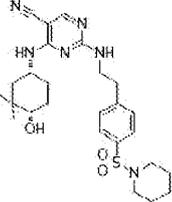
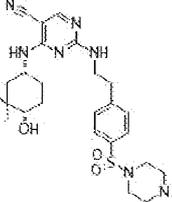
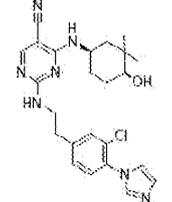
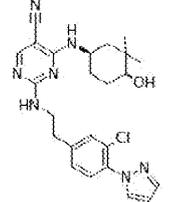
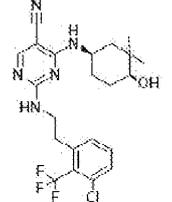
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
141		431,2	C	G
142		397,1	C	G
143		447,2	B	G
144		475,2	B	G
145		441,1	C	F
146		472,1	D	E
147		382,2	C	F

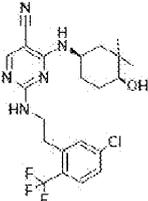
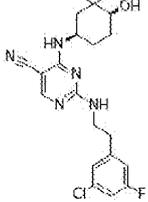
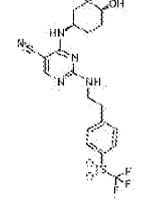
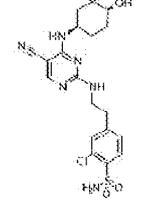
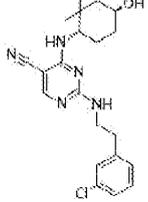
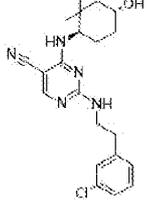
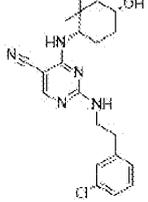
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
148		410,2	C	G
149		339,2	C	G
150		366,2	D	F
151		460,2	D	F
152		460,2	B	H
153		410,2	B	G
154		409,2	C	F



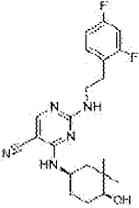
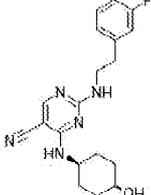
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
162		399,1	C	G
163		399,1	A	H
164		399,1	C	G
165		399,1	D	E
166		392,1	B	G
167		448,2	C	F
168		448,2	A	H

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
169		448,2	C	F
170		446,2	D	E
171		428,2	D	E
172		445,2	C	G
173		444,2	C	G
174		499,1	C	F
175		473,2	C	F

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
176		485,2	C	F
177		515,2	C	F
178		513,3	C	F
179		528,2	C	F
180		466,2	D	
181		466,2	D	E
182		468,1	C	

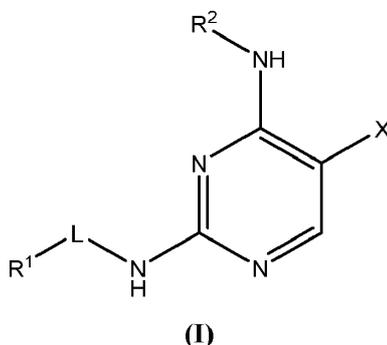
N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
183		468,2	C	F
184		418,2	D	E
185		498,1	C	F
186		479,1	D	E
187		400,2	A	H
188		400,2	C	F
189		400,2	B	G

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
190		400,2	D	F
191		434,2	A	
192		362,2	A	H
193		479,1	C	
194		390,2	C	F
195		449,2	D	F
196		384,2	D	E

N.º de compuesto	Estructura del compuesto	MS (ESI) m/z	Nivel de Act.	Nivel de Sel.
197		402,2	C	F
198		356,2	C	G

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

o una sal, un tautómero, un isotópologo o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es CN o CF<sub>3</sub>;

10 L es (C<sub>1-4</sub> alquilo);

R<sup>1</sup> es héteroalquilo sustituido o no sustituido; y

R<sup>2</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido;

15 donde, cuando un grupo es sustituido, el grupo es sustituido con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxilalquilo, amino, alquilamino, carboxi, nitro, ciano, tiol, tioéter, imina, imida, amidina, guanidina, enamina, aminocarbonilo, acilamino, fosfonato, fosfina, tiocarbonilo, sulfonilo, sulfona, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, urea, uretano, oxima, hidroxilamina, alcoxiamina, aralcoxiamina, N-óxido, hidrazina, hidrazida, hidrazona, azida, isocianato, isotiocianato, cianato, tiocianato, oxo, B(OH)<sub>2</sub>, O(alquil)aminocarbonilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, aralquilo, heterociciloxi o heterocicilalcoxi.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es CN.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es CF<sub>3</sub>.

25 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde L es CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde

(a) R<sup>1</sup> es un piridilo, piridil-1-óxido o pirimidilo sustituido o no sustituido; o

(b) donde R<sup>1</sup> es un indolilo, indolinonilo, benzoxazolilo, pirrolopiridilo, indazolilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolono o quinolilo sustituido o no sustituido; o

30 (c) donde R<sup>1</sup> es un furanilo, pirrolilo, tiofenilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo o triazolilo sustituido o no sustituido; o

(d) donde R<sup>2</sup> es C<sub>3-12</sub> cicloalquilo sustituido o no sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 5 (a) a (d),

35 a.) donde R<sup>1</sup> es sustituido con uno o más halógeno, -OR<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, o arilo, donde cada R<sup>3</sup> es independientemente H, C<sub>1-6</sub> alquilo, o arilo; o

40 b.) donde R<sup>1</sup> es sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, fenilo, naftilo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)F, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, u -O-fenilo; o

c.) donde R<sup>1</sup> es sustituido con uno o más F, Cl, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, u -O-fenilo; o

45 d.) donde R<sup>1</sup> es sustituido con uno o más halógeno, CN, -OR<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, o arilo, donde cada R<sup>3</sup> es independientemente H, C<sub>1-6</sub> alquilo, o arilo; o

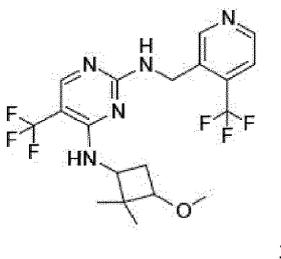
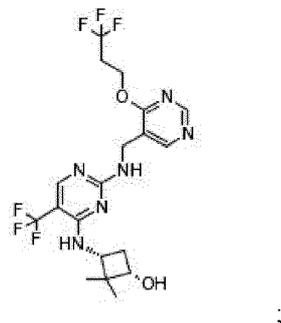
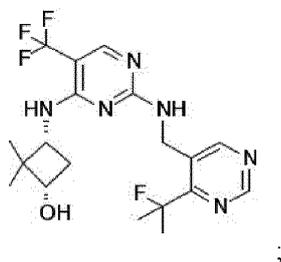
e.) donde R<sup>1</sup> es sustituido con uno o más F, Cl, CN, metilo, etilo, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, o OCF<sub>3</sub>; o

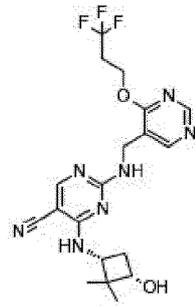
f.) donde R<sup>1</sup> es sustituido con uno o más halógeno, CN, -OR<sup>3</sup>, C<sub>1-4</sub> alquilo, o arilo, donde cada R<sup>3</sup> es independientemente H, C<sub>1-6</sub> alquilo, o arilo; o

50 g.) donde R<sup>1</sup> es sustituido con uno o más CN, metilo, etilo, -CF<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; o

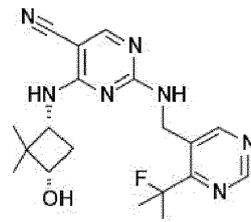
h.) donde R<sup>2</sup> es C<sub>3-12</sub> cicloalquilo sustituido o no sustituido; o

- i.) donde  $R^2$  es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo sustituido o no sustituido; o
- j.) donde  $R^2$  es sustituido con uno o más  $C_{1-4}$  alquilo,  $-OR^4$ , o  $-C(=O)NR_2$ , donde cada  $R^4$  es independientemente H o  $C_{1-6}$  alquilo, y cada R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo; o
- 5 k.) donde  $R^2$  es sustituido con uno o más metilo, etilo, propilo, isopropilo,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ , o  $-C(=O)N(CH_3)_2$ ; o
- l.) donde  $R^2$  es sustituido con uno o más metilo,  $-CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , o  $-C(=O)NHCH_3$ ; o
- 10 m.) donde  $R^2$  es spiro[3.3]heptilo, o biciclooctilo sustituido o no sustituido; o
- n.) donde  $R^2$  es sustituido con uno o más  $C_{1-4}$  alquilo,  $-OR^4$ ,  $-C(=O)NR_2$ , o triazolilo, donde cada  $R^4$  es independientemente H o  $C_{1-6}$  alquilo, y cada R es independientemente H o  $C_{1-4}$  alquilo; o
- o.) donde  $R^2$  es sustituido con uno o más metilo, triazolilo,  $-CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ , o  $-C(=O)N(CH_3)_2$ .
7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto a una concentración de 10  $\mu M$  inhibe PKC-theta en al menos aproximadamente 50%.
- 15 8. El compuesto de la reivindicación 5 (d), donde el compuesto es

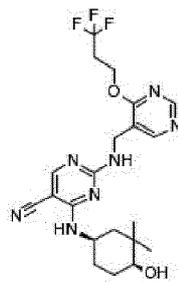




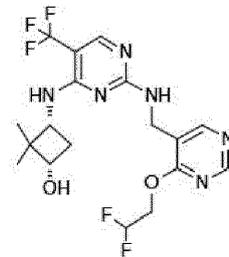
;



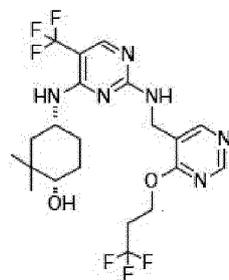
;



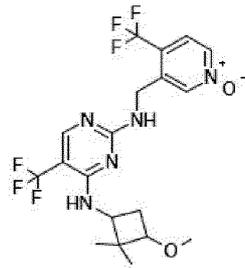
;



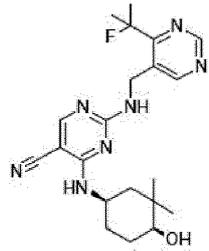
;



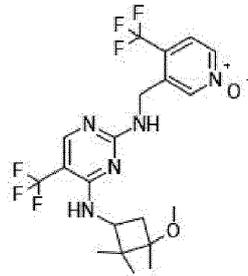
;



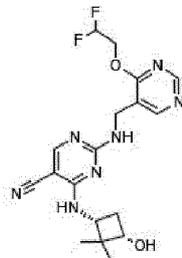
;



;



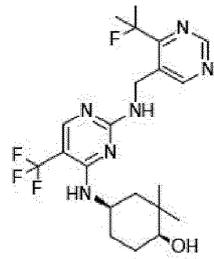
;



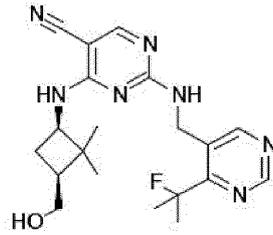
;



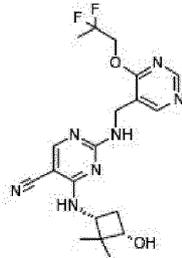
;



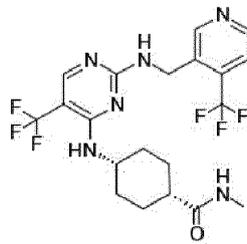
;



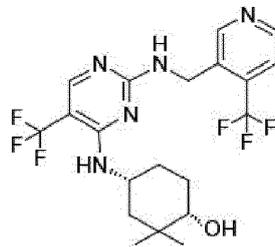
;



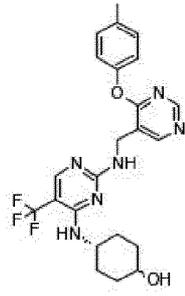
;



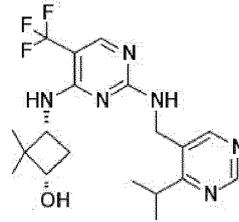
;



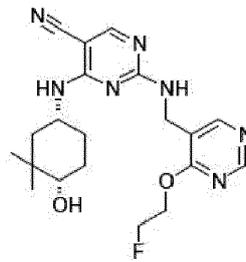
;



;



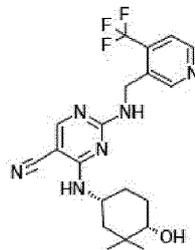
;



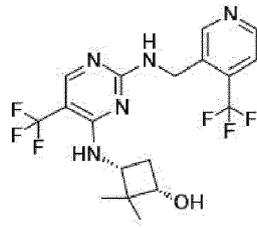
;



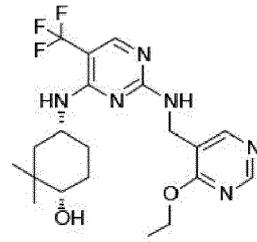
;



;



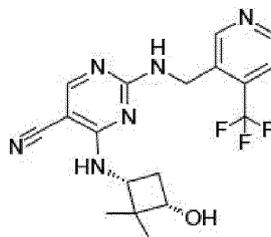
;



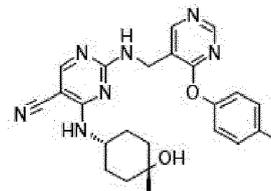
;



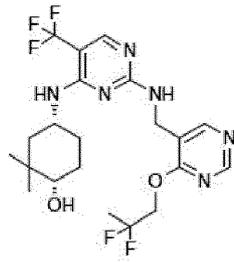
;



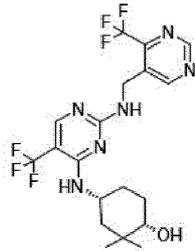
;



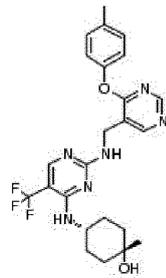
;



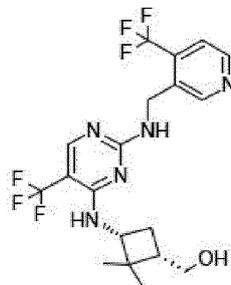
;



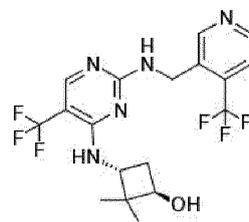
;



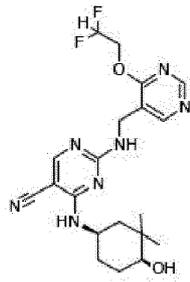
;



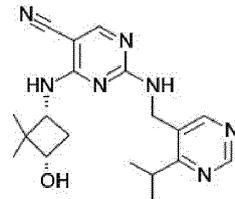
;



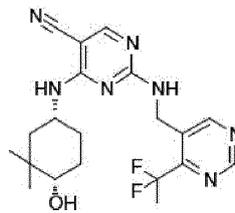
;



;



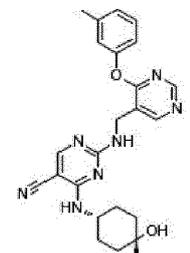
;



;



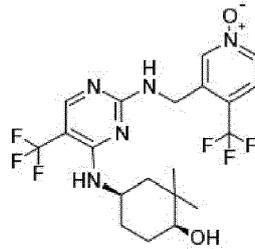
;



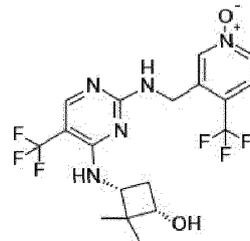
;



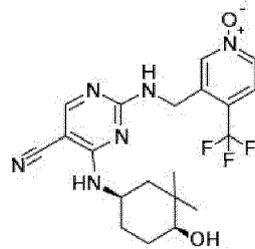
;



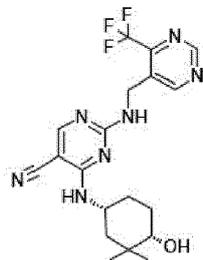
;



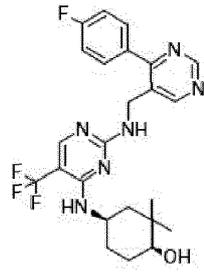
;



;



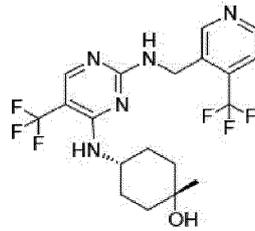
;



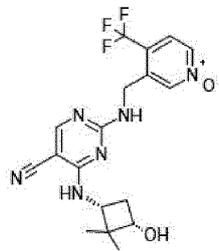
;



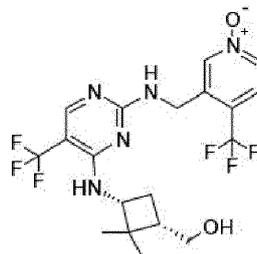
;



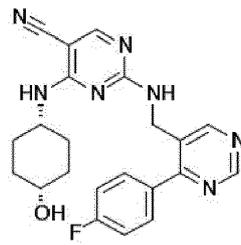
;



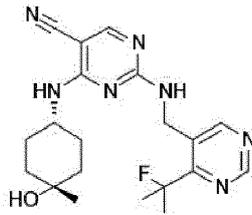
;



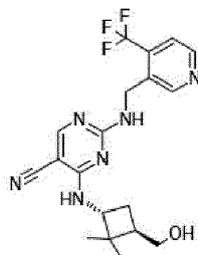
;



;



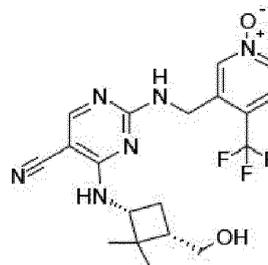
;



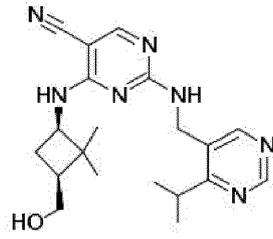
;



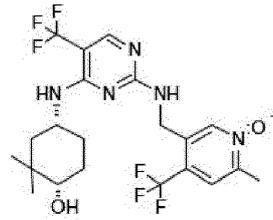
;



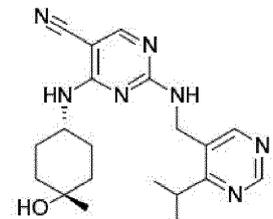
;



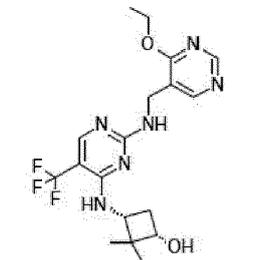
;



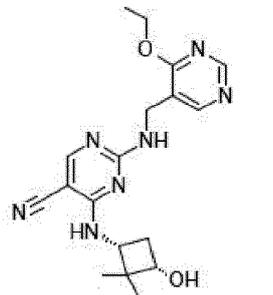
;



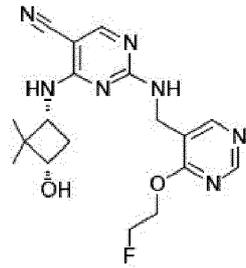
;



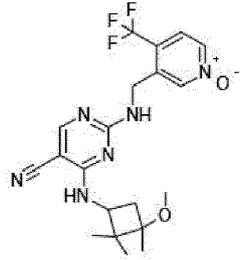
;



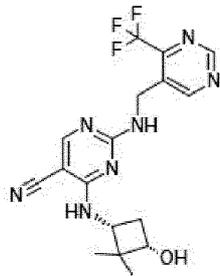
;



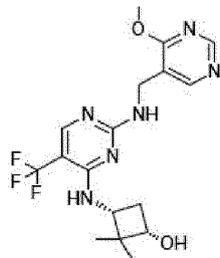
;



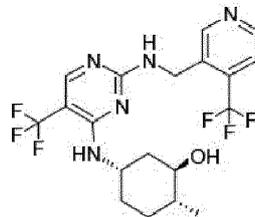
;



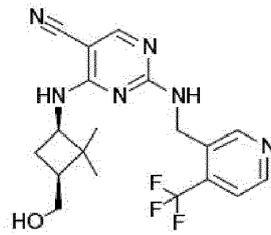
;



;



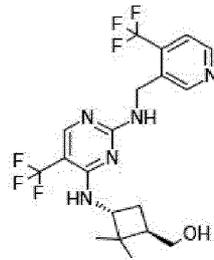
;



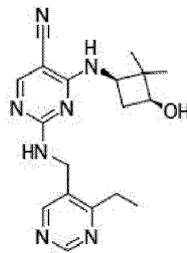
;



;



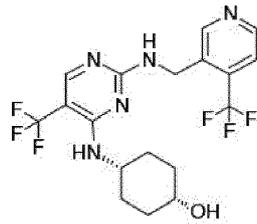
;



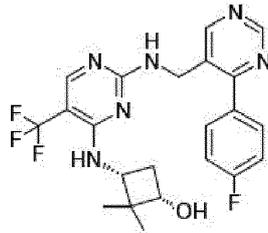
;



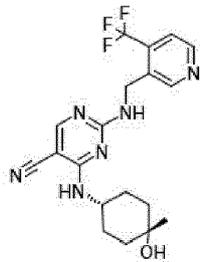
;



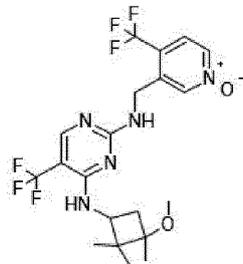
;



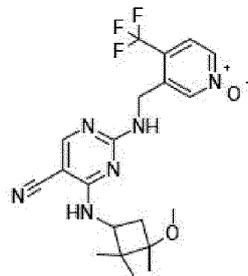
;



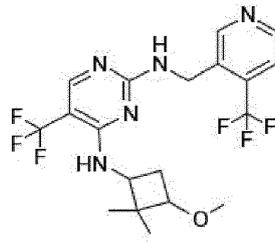
;



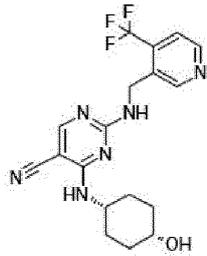
;



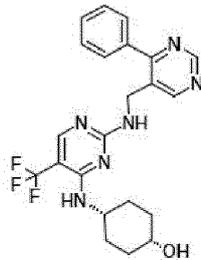
;



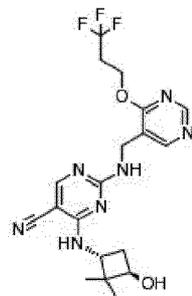
;



;



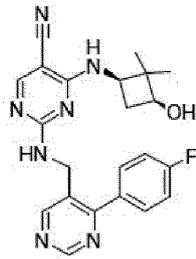
;



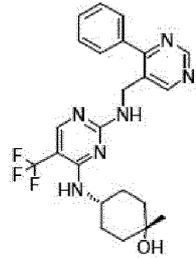
;



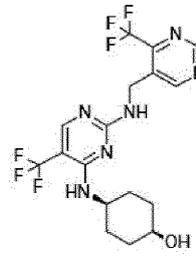
;



;



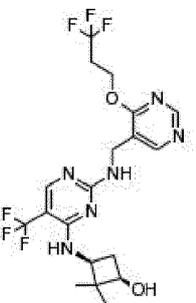
;



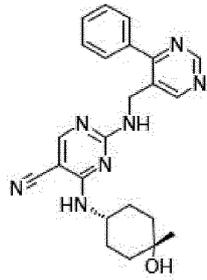
;



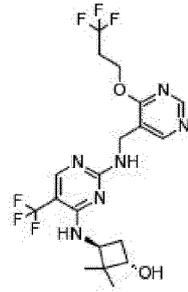
;



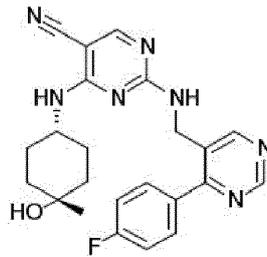
;



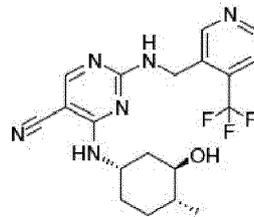
;



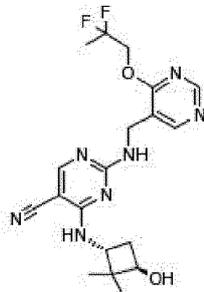
;



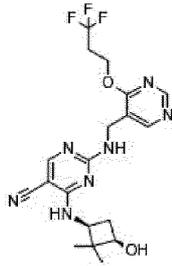
;



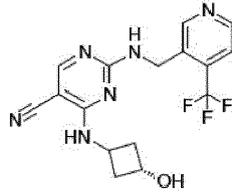
;



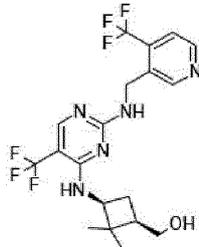
;



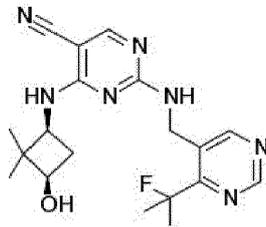
;



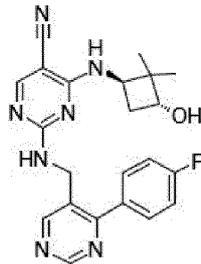
;



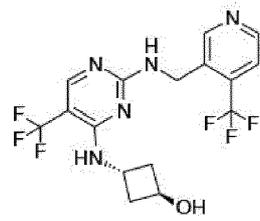
;



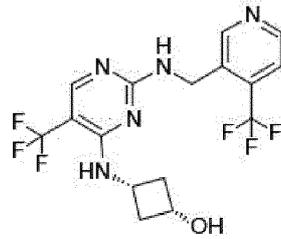
;



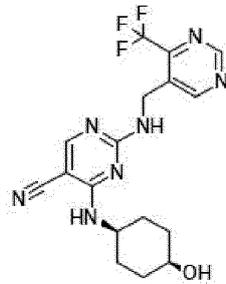
;



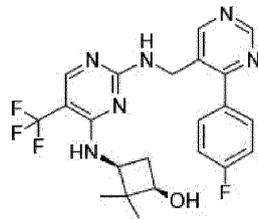
;



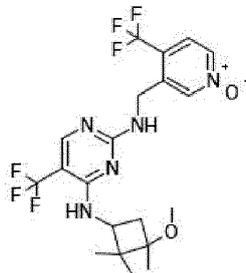
;



;



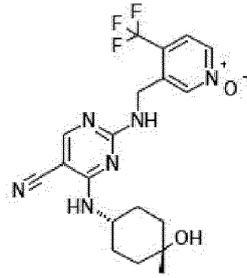
;



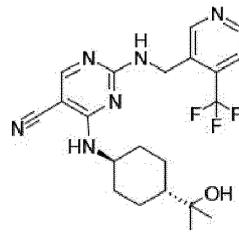
;



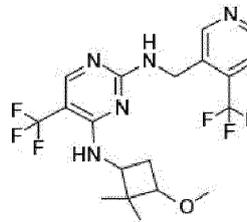
;



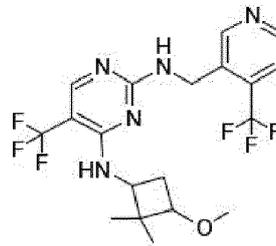
;



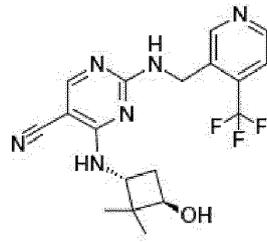
;



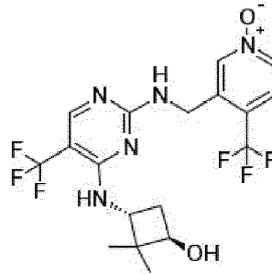
;



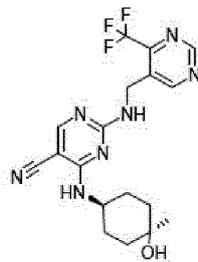
;



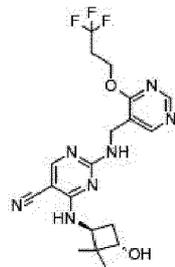
;



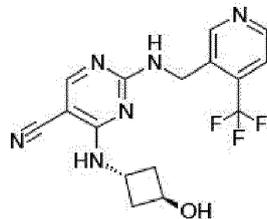
;



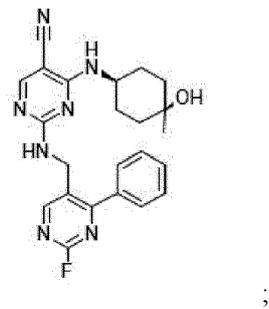
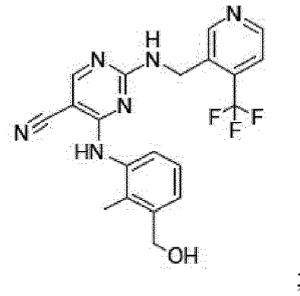
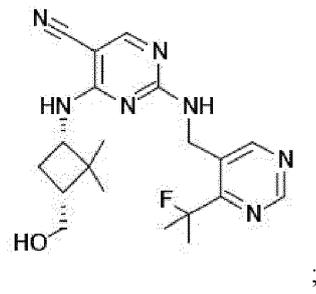
;

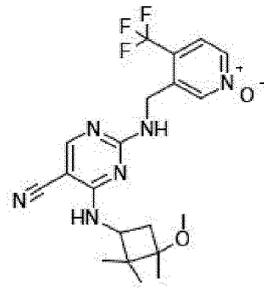


;

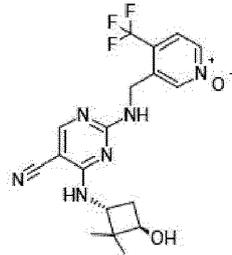


;

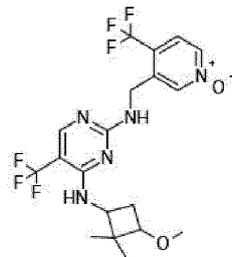




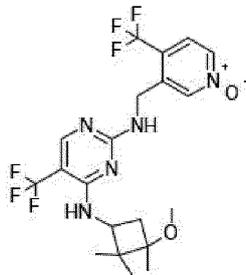
;



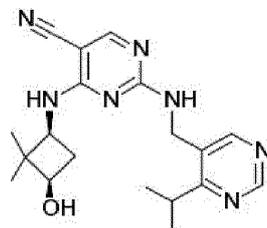
;



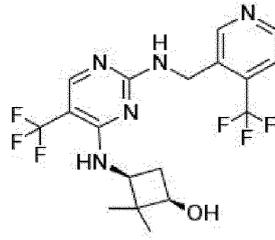
;



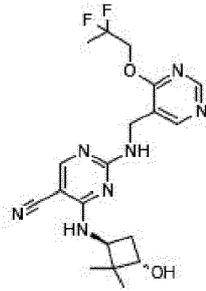
;



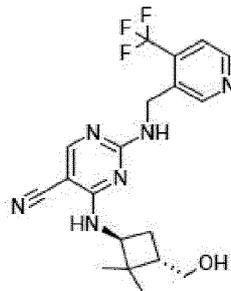
;



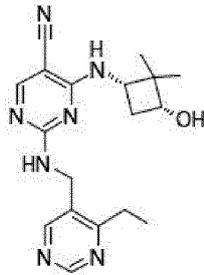
;



;



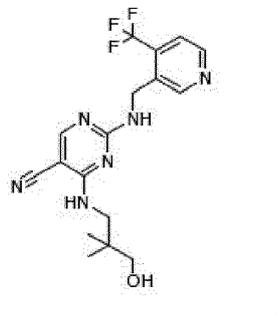
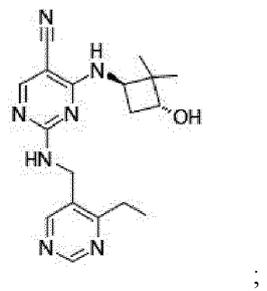
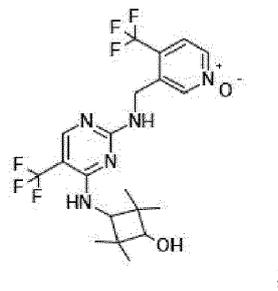
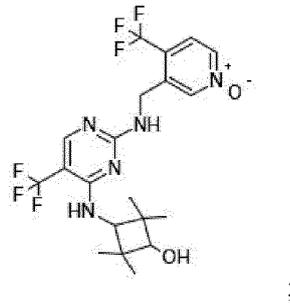
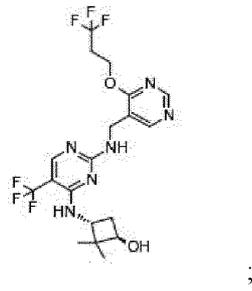
;

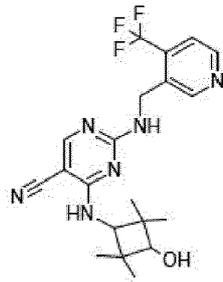


;

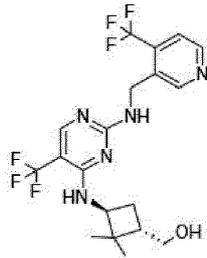


;

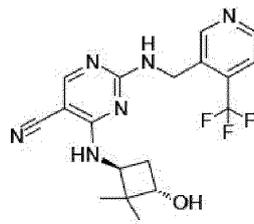




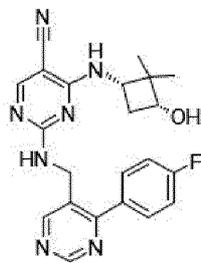
;



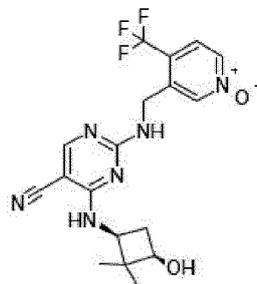
;



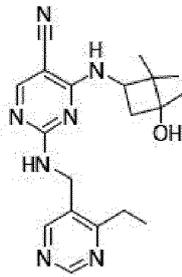
;



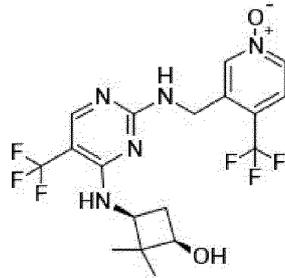
;



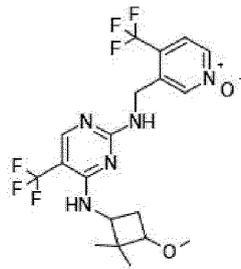
;



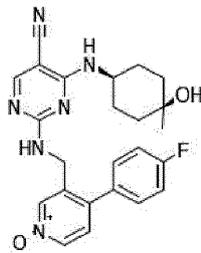
;



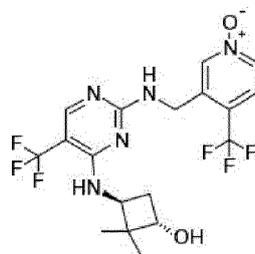
;



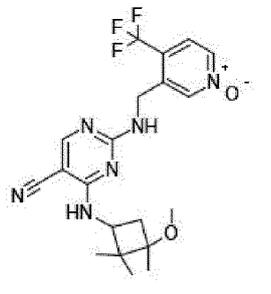
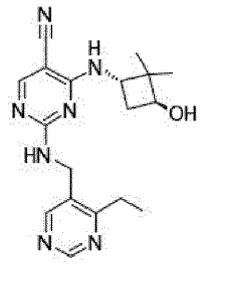
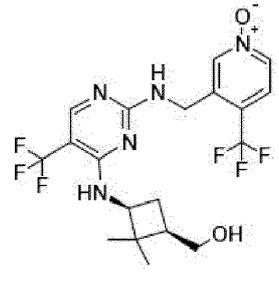
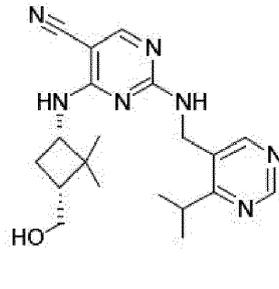
;

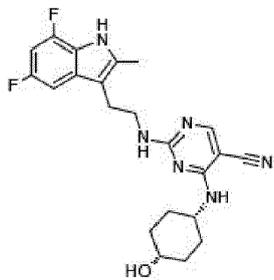
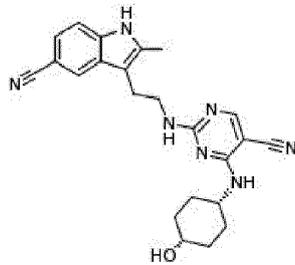
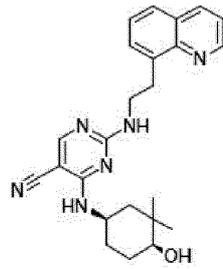
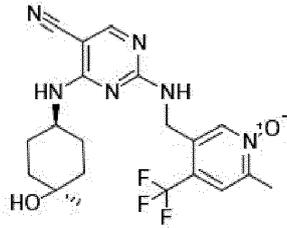
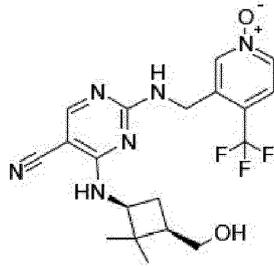


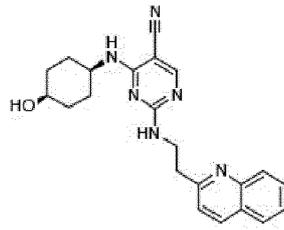
;



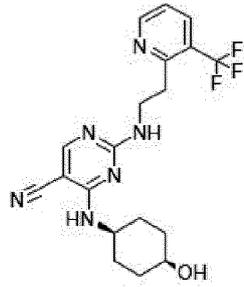
;



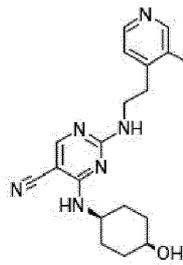




;



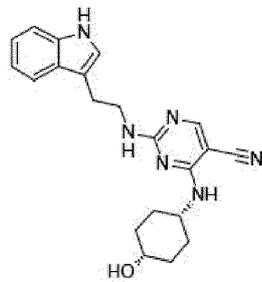
;



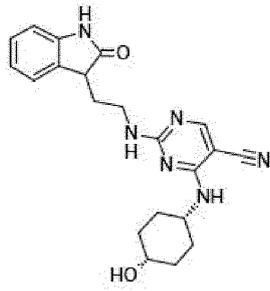
;



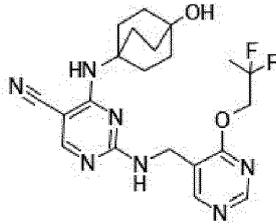
;



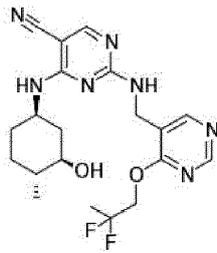
;



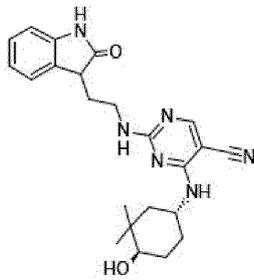
;



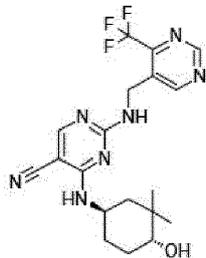
;



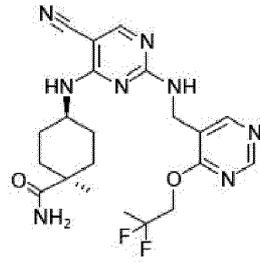
;



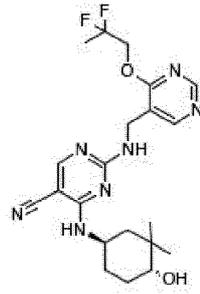
;



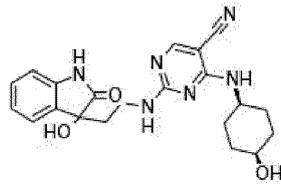
;



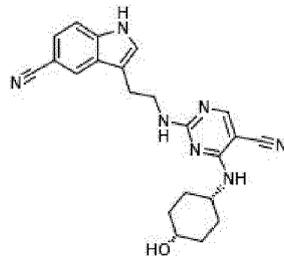
;



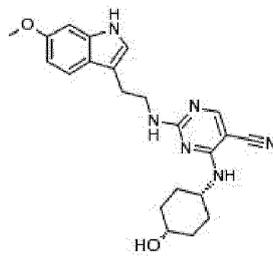
;



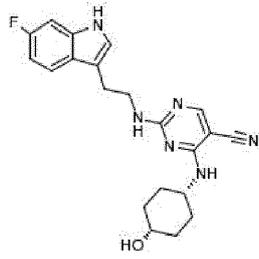
;



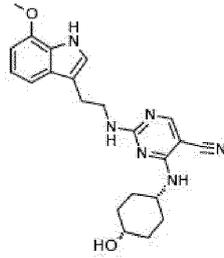
;



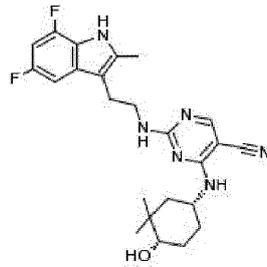
;



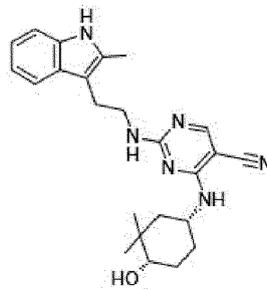
;



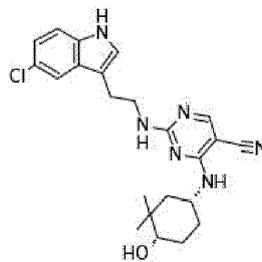
;



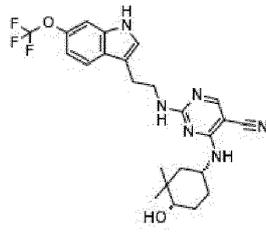
;



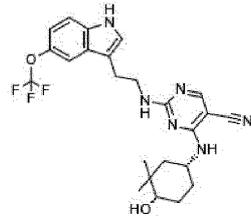
;



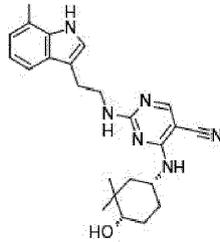
;



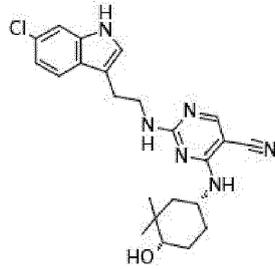
;



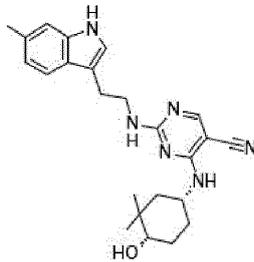
;



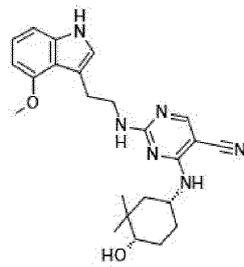
;



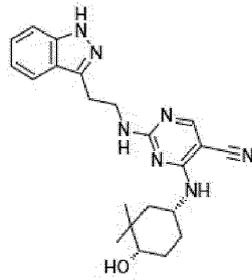
;



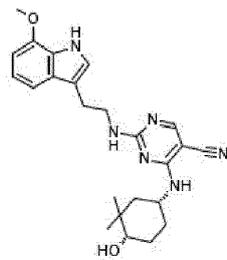
;



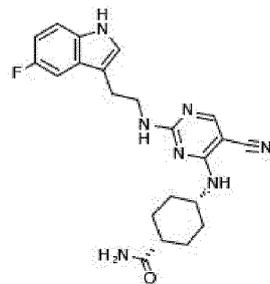
;



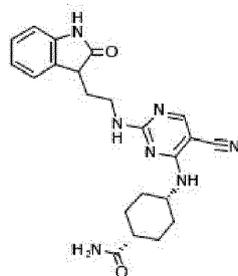
;



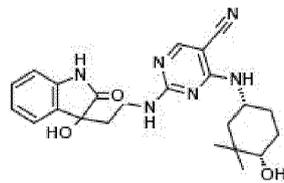
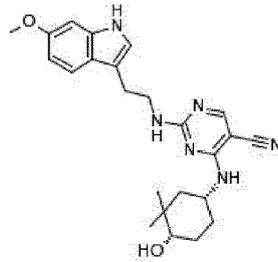
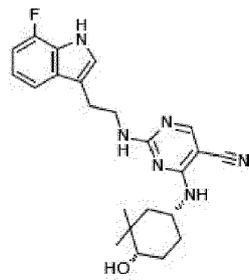
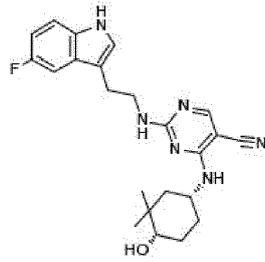
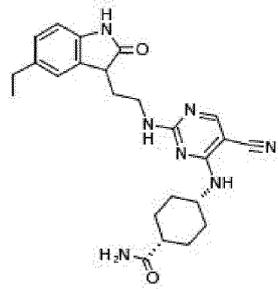
;

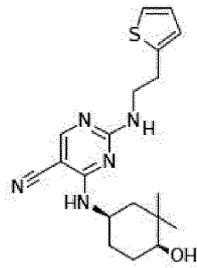


;

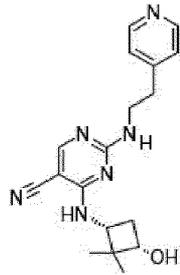


;

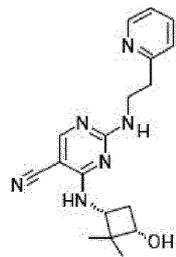




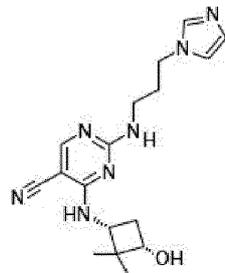
;



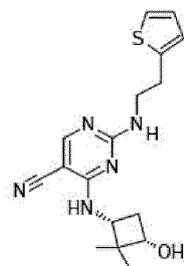
;



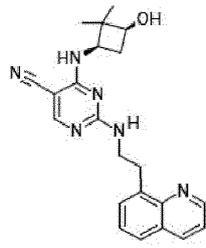
;



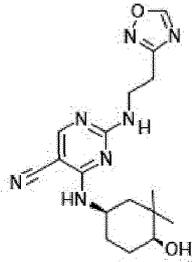
;



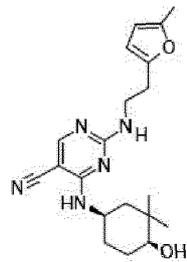
;



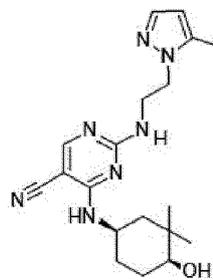
;



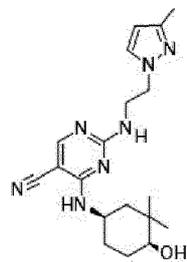
;



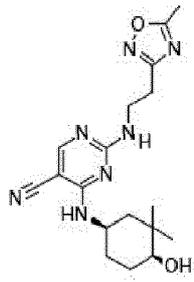
;



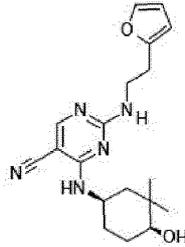
;



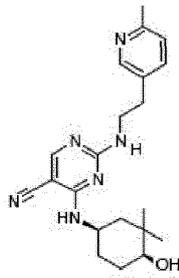
;



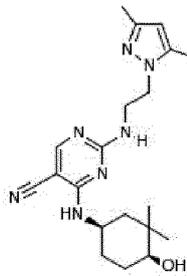
;



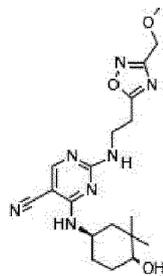
;



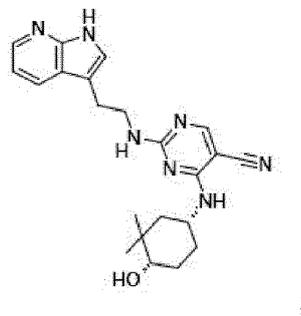
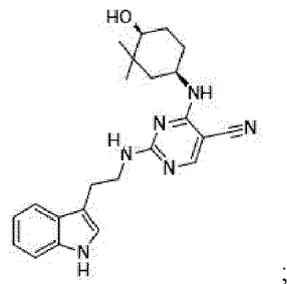
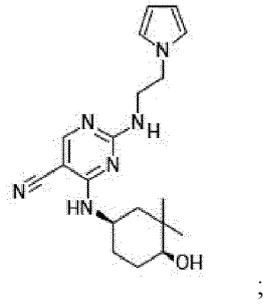
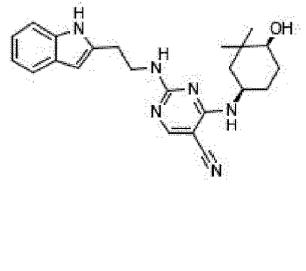
;

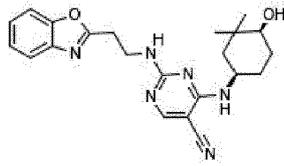


;

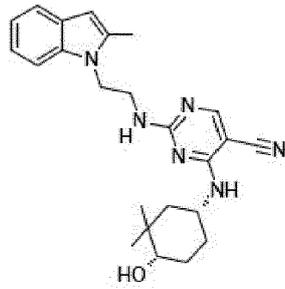


;

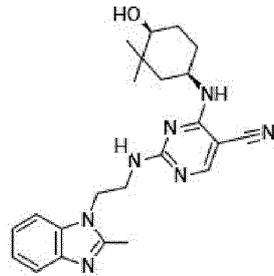




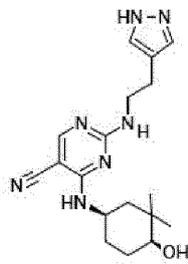
;



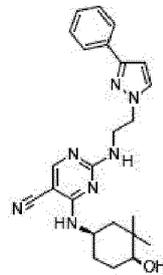
;



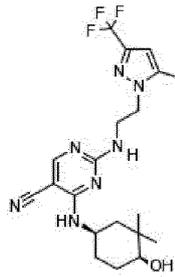
;



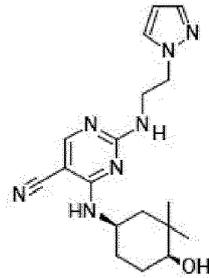
;



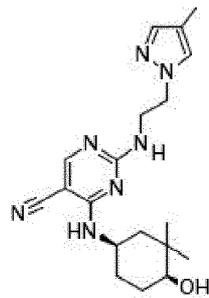
;



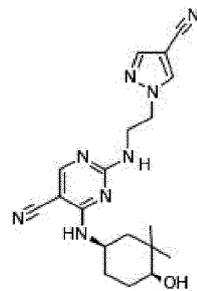
;



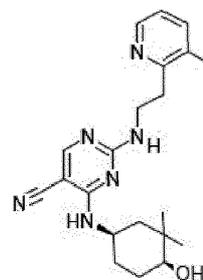
;



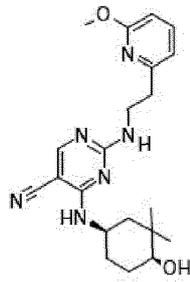
;



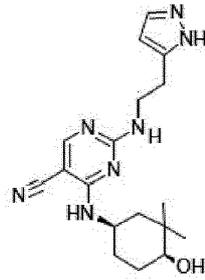
;



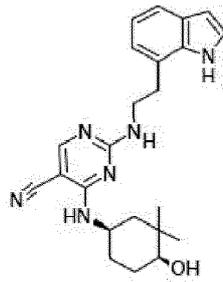
;



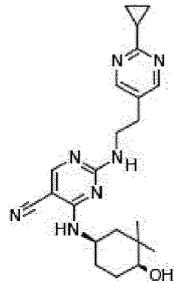
;



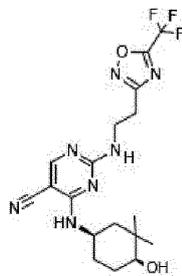
;



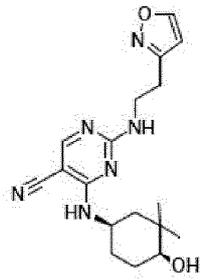
;



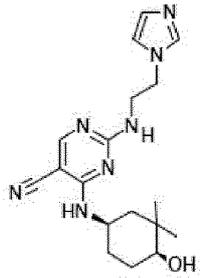
;



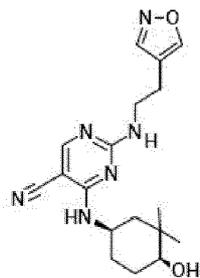
;



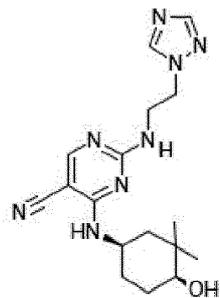
;



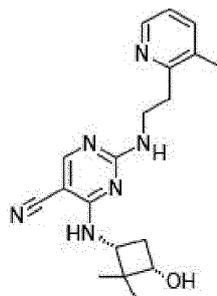
;



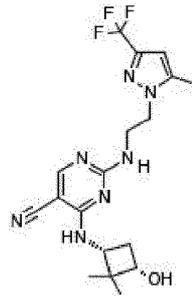
;



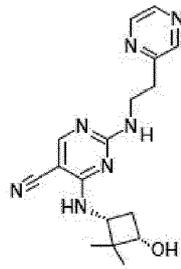
;



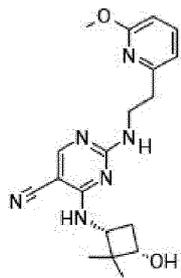
;



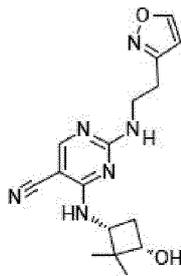
;



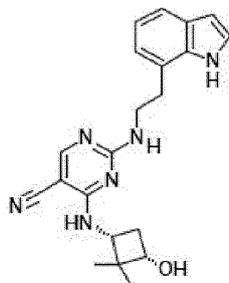
;



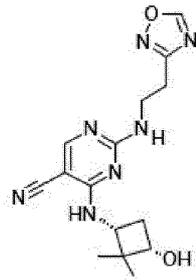
;



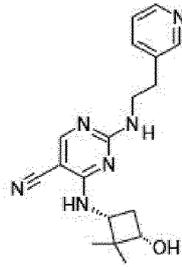
;



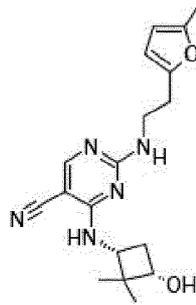
;



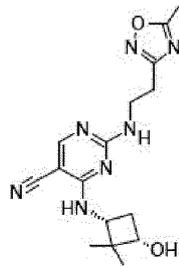
;



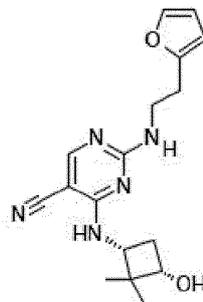
;



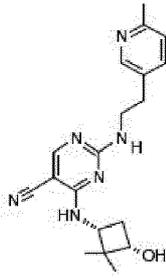
;



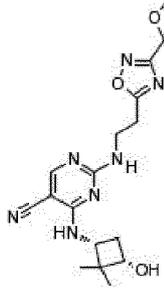
;



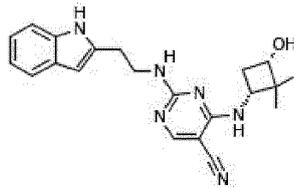
;



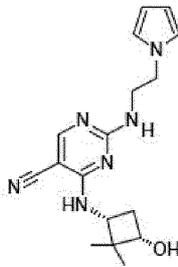
;



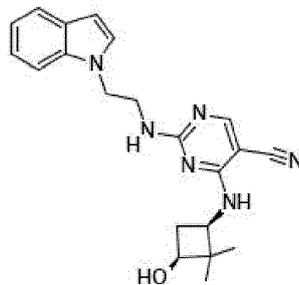
;



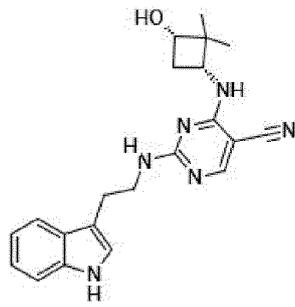
;



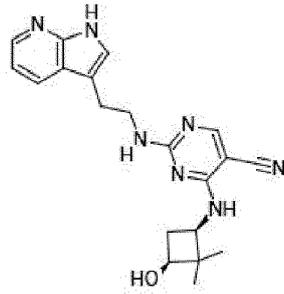
;



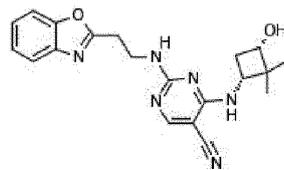
;



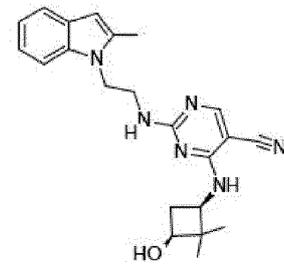
;



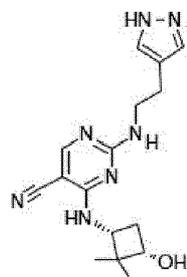
;



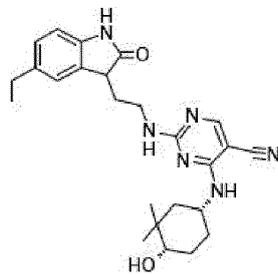
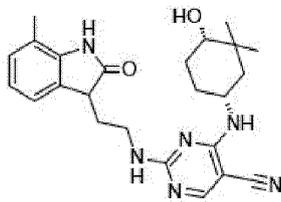
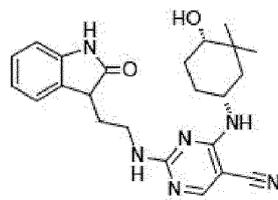
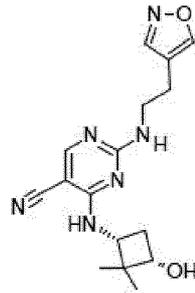
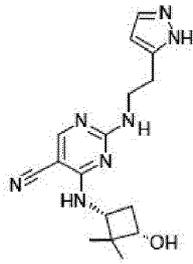
;



;

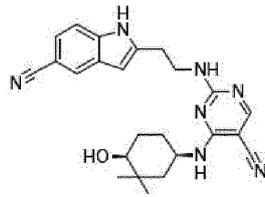


;

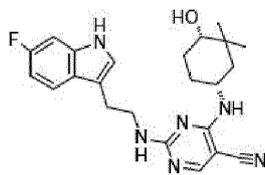




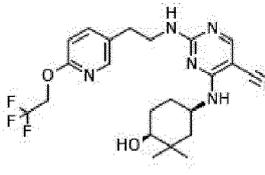
;



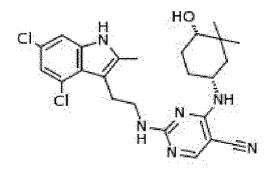
;



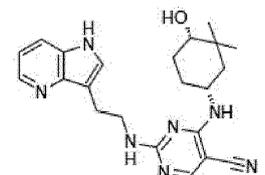
;



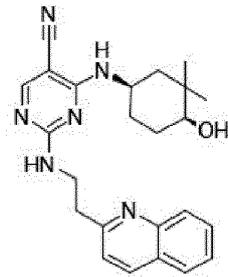
;



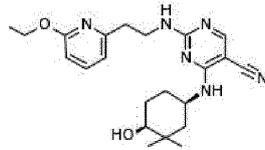
;



;



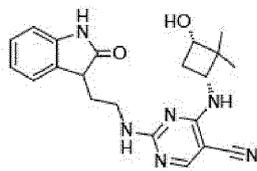
;



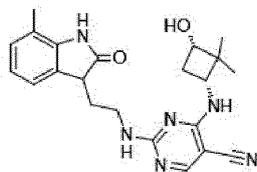
;



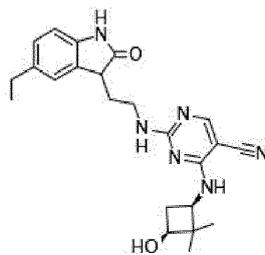
;



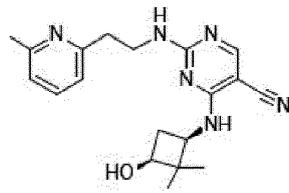
;



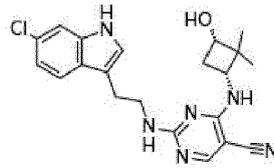
;



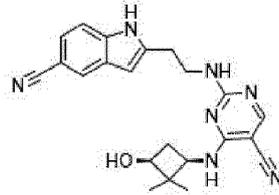
;



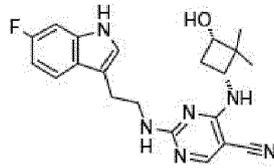
;



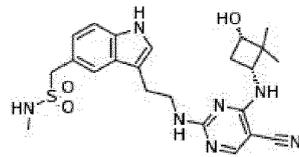
;



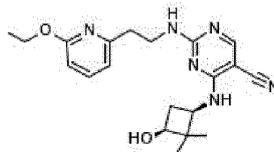
;



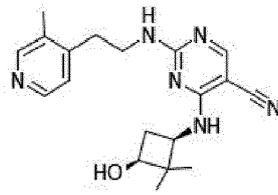
;



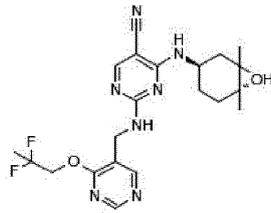
;



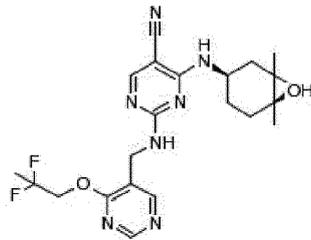
;



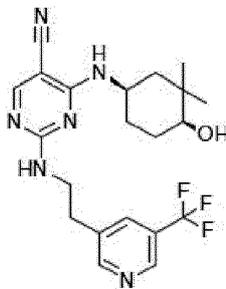
;



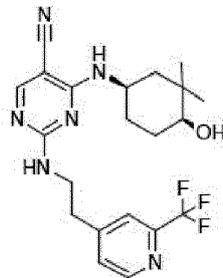
;



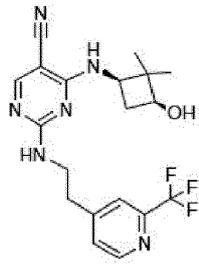
;



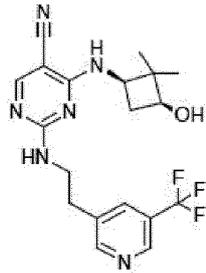
;



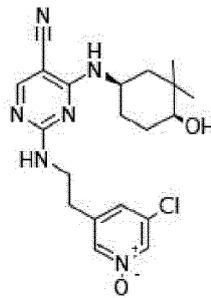
;



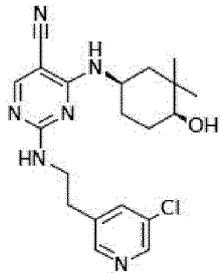
;



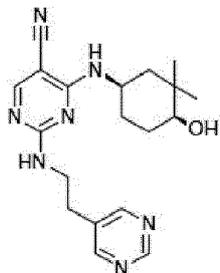
;



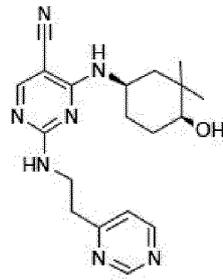
;



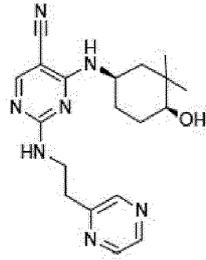
;



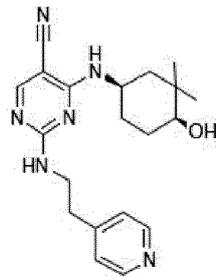
;



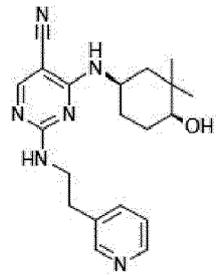
;



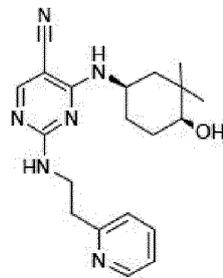
;



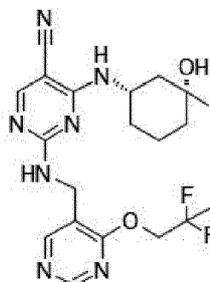
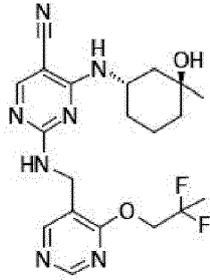
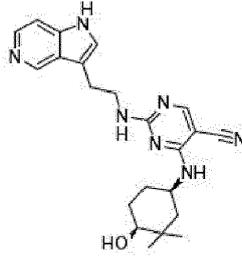
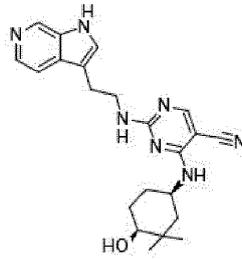
;

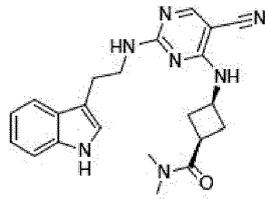


;

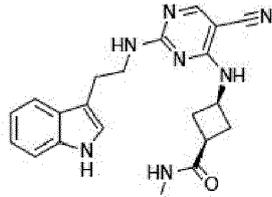


;

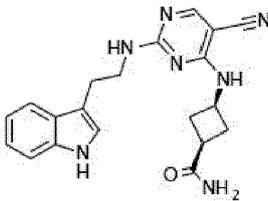




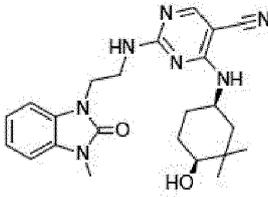
;



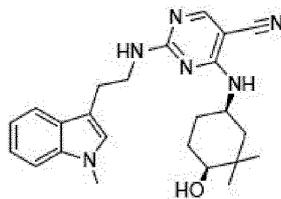
;



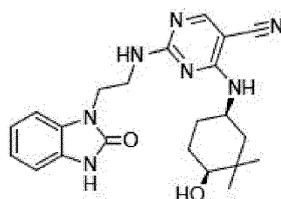
;



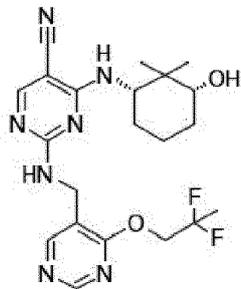
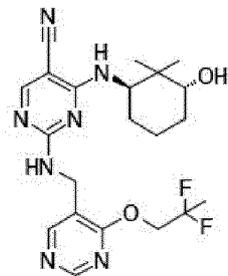
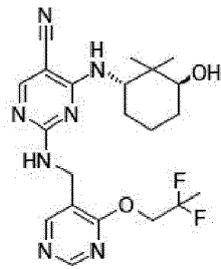
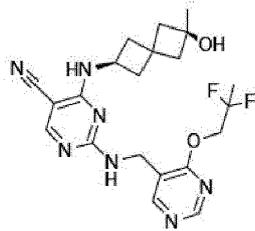
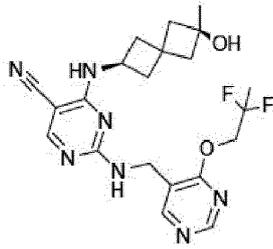
;

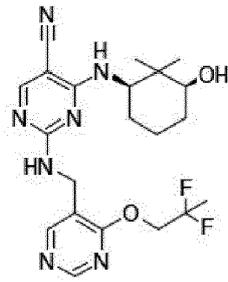


;

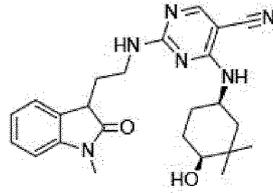


;

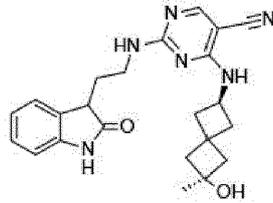




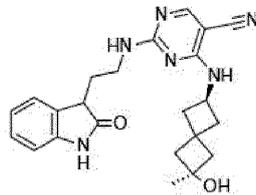
;



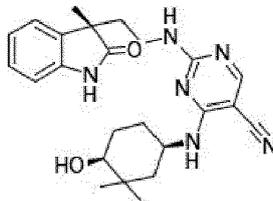
;



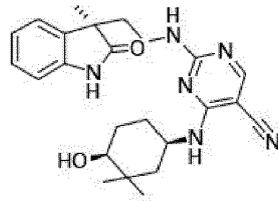
;



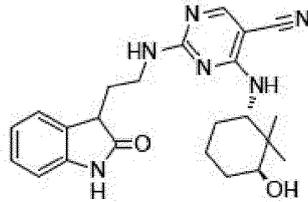
;



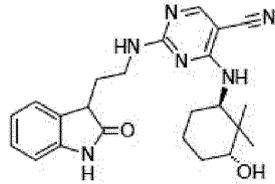
;



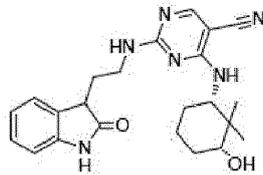
;



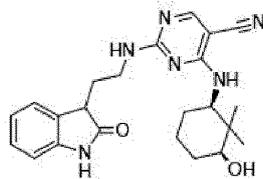
;



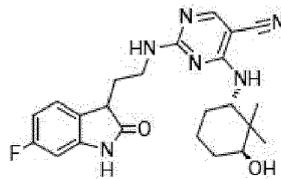
;



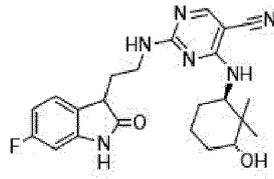
;



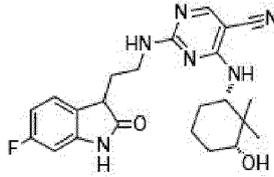
;



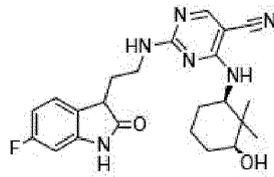
;



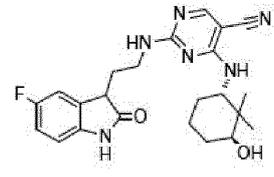
;



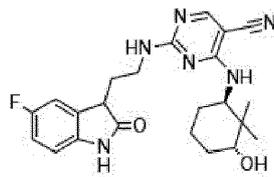
;



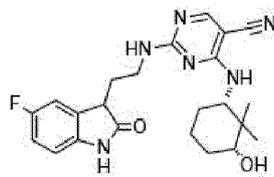
;



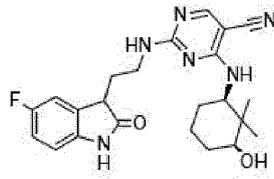
;



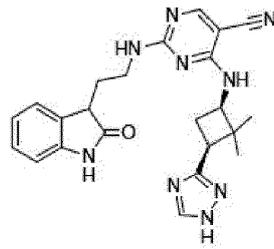
;



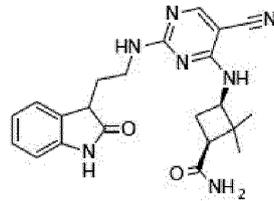
;



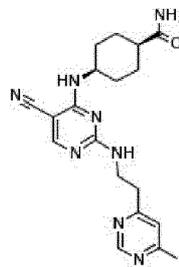
;



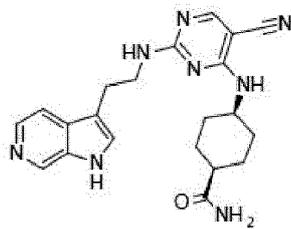
;



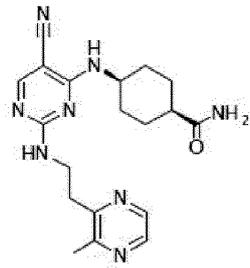
;



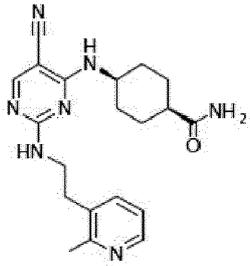
;



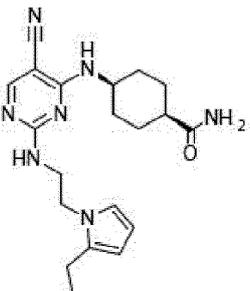
;



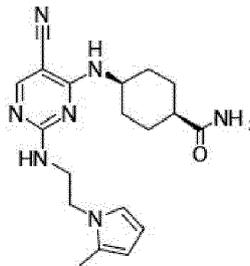
;



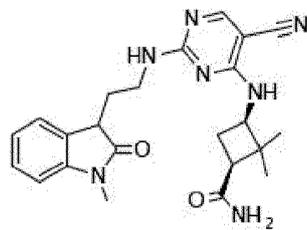
;



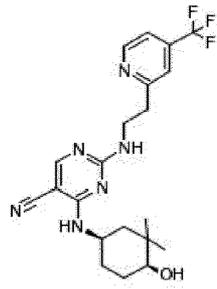
;



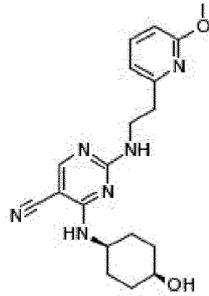
;



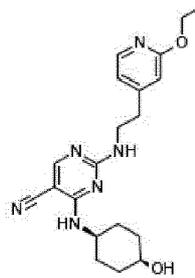
;



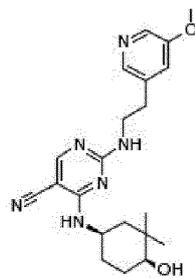
;



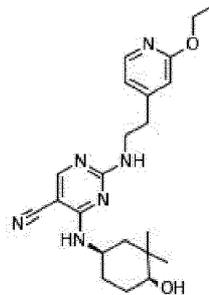
;



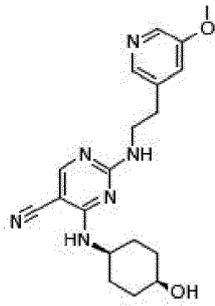
;



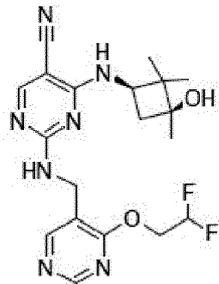
;



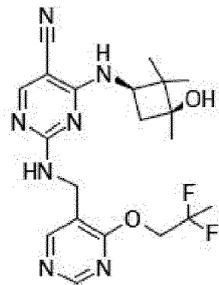
;



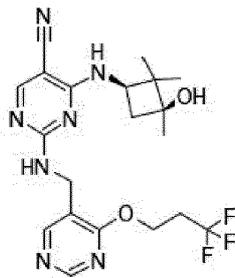
;



;



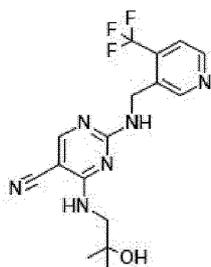
;



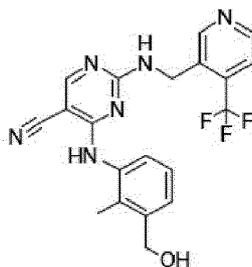
;

o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

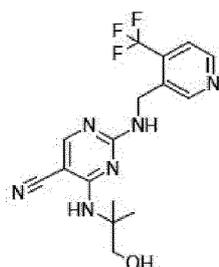
9. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es



;



;



;

5

o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 7 u 8, o una sal, un tautómero, un isotópologo o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un procedimiento *in vitro* para inhibir PKC-theta en una célula que expresa PKC-theta, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 7 u 8, o una sal, un tautómero, un isotópologo o un estereoisómero de los mismos.

12. El procedimiento *in vitro* de la reivindicación 11, donde el compuesto es selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta, opcionalmente donde el compuesto es al menos 5 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta, o donde el compuesto es más de 100 veces selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta.

13. El procedimiento *in vitro* de la reivindicación 11, donde el compuesto es selectivo para PKC-theta sobre PKC-delta y PKC-eta.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, 7, u 8, o una sal, un tautómero, un isotópologo o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para el tratamiento o prevención del trastorno mediado por PKC-theta, donde el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de dicho compuesto,

donde el trastorno mediado por PKC-theta se selecciona de enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante de órganos, psoriasis, distrofia muscular de Duchenne, artritis reumatoide, diabetes, resistencia a la insulina, miastenia grave, esclerosis múltiple, colitis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, dermatitis atópica, síndrome de Sjogren, asma o lupus.