

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 479**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2010 E 10736734 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2459535**

54 Título: **Derivados de la piridina y la pirazina como moduladores de la proteína quinasa**

30 Prioridad:

30.07.2009 US 273154 P
23.06.2010 US 357720 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BARSANTI, PAUL, A.;
HU, CHENG;
JIN, JEFF;
KEYES, ROBERT;
KUCEJKO, ROBERT;
LIN, XIAODONG;
PAN, YUE;
PFISTER, KEITH, B.;
SENDZIK, MARTIN;
SUTTON, JAMES y
WAN, LIFENG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 536 479 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

Derivados de la piridina y la pirazina como moduladores de la proteína quinasa

Antecedentes

5 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido muy apoyada en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de un extenso estudio es la clase de las proteínas quinasas.

10 Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. (Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, Calif.: 1995). Se cree que las proteínas quinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico de 250-300 aminoácidos similar. Las quinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (*por ejemplo*, proteína tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencias que corresponden generalmente a cada una de estas familias de quinasas (Véase, *por ejemplo*, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; 15 Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al., Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994, 13, 2352-2361).

20 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por los eventos mediados por proteína quinasa descritos anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, la enfermedad de Alzheimer, enfermedades virales, y enfermedades relacionadas con las hormonas. En consecuencia, ha habido un esfuerzo sustancial en la química médica para encontrar inhibidores de proteína quinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos.

25 Los complejos de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) son una clase de quinasas que son objetivos de interés. Estos complejos comprenden por lo menos una subunidad catalítica (la misma CDK) y una reguladora (ciclina). Algunos de los complejos más importantes para la regulación del ciclo celular incluyen ciclina A (CDK1- también conocida como cdc2 y CDK2), la ciclina B1-B3 (CDK1) y ciclina D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), la ciclina E (CDK2). Cada uno de estos complejos está implicado en una fase particular del ciclo celular. Además, las CDK 7, 8 y 9 están implicadas en la regulación de la transcripción.

30 La actividad de las CDK se regula después de la traducción, por asociaciones transitorias con otras proteínas, y por alteraciones de su localización intracelular. El desarrollo del tumor está estrechamente asociado con la alteración genética y la desregulación de las CDK y sus reguladores, lo que sugiere que los inhibidores de CDK pueden ser agentes terapéuticos útiles contra el cáncer. De hecho, los primeros resultados sugieren que las células transformadas y normales difieren en su requisito de, *por ejemplo*, ciclina A/CDK2 y que puede ser posible 35 desarrollar nuevos agentes antineoplásicos desprovistos de la toxicidad general del huésped observada con los fármacos citotóxicos y citostáticos convencionales. Mientras que la inhibición de las CDK relacionadas con el ciclo celular es claramente relevante en, *por ejemplo*, aplicaciones de oncología, la inhibición de CDK reguladora de la ARN polimerasa, también puede ser altamente relevante en indicaciones de cáncer.

40 Se ha demostrado que las CDKs participan en la progresión del ciclo celular y la transcripción celular, y la pérdida del control del crecimiento están vinculadas a la proliferación celular anormal en la enfermedad (*véase, por ejemplo*, Malumbres and Barbacid, Nat. Rev. Cancer 2001, 1:222). Aumento de la actividad o activación temporalmente anormal de quinasas dependientes de ciclina se ha demostrado que el resultado en el desarrollo de tumores humanos (Sherr C. J., Science 1996, 274 : 1672-1677). De hecho, el desarrollo de tumores humanos se asocia normalmente con alteraciones en cualquiera de las proteínas CDK por sí mismas o sus reguladores (Cordon-Cardo 45 C., Am. J. Patl/701. 1995; 147: 545-560; Karp J. E. and Broder S., Nat. Med. 1995; 1: 309-320; Hall M. et al., Adv. Cancer Res. 1996; 68: 67-108).

Los inhibidores de la proteína de origen natural de CDKs tales como p16 y p27 causan inhibición del crecimiento in vitro en líneas celulares de cáncer de pulmón (Kamb A., Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1998; 227: 139-148).

50 Las CDK 7 y 9 parecen jugar un papel clave en la iniciación de la transcripción y la elongación, respectivamente (*véase, por ejemplo*, Peterlin and Price. Cell 23: 297-305, 2006, Shapiro. J. Clin. Oncol. 24: 1770-83, 2006;). La inhibición de la CDK9 se ha relacionado con la inducción directa de la apoptosis en las células tumorales de los linajes hematopoyéticos a través de la reducción de la expresión de la transcripción de las proteínas antiapoptóticas tales como Mcl1 (Chao, S.-H. et al. J. Biol. Chem. 2000;275:28345-28348; Chao, S.-H. et al. J. Biol. Chem. 2001;276:31793-31799; Lam et. al. Genome Biology 2: 0041.1-11, 2001; Chen et al. Blood 2005;106:2513;

5 MacCallum et al. *Cancer Res.* 2005;65:5399; y Alvi et al. *Blood* 2005;105:4484). En las células de tumores sólidos, la inhibición transcripcional por la reducción de la expresión de la actividad CDK9 sinergiza con la inhibición del ciclo celular CDKs, por ejemplo CDK1 y 2, para inducir la apoptosis (Cai, D.-P., *Cancer Res* 2006, 66: 9270). La inhibición de la transcripción a través de CDK9 o CDK7 puede tener un efecto no proliferativo selectivo sobre los tipos de células tumorales que depende de la transcripción de ARNm con una vida media corta, por ejemplo Ciclina D1 en el Linfoma de Células del Manto. Algunos factores de transcripción tales como Myc y NF- κ B reclutan selectivamente CDK9 para sus promotores, y los tumores dependen de la activación de estas vías de señalización puede ser sensible a la inhibición CDK9.

10 Los inhibidores de CDK de molécula pequeña también se pueden usar en el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como restenosis y aterosclerosis y otros trastornos vasculares que son debidos a la proliferación celular aberrante. La proliferación del músculo liso vascular y la hiperplasia intimal después de angioplastia con balón son inhibidas por la sobre-expresión del inhibidor dependiente de ciclina de la proteína quinasa. Por otra parte, el inhibidor de CDK2 de purina CVT-313 (Ki = 95 nM) dio como resultado una inhibición superior al 80% de la formación de neoíntima en ratas.

15 Los inhibidores de CDK se pueden usar para tratar enfermedades causadas por una variedad de agentes infecciosos, incluyendo hongos, parásitos protozoarios tales como *Plasmodium falciparum*, virus de ADN y ARN y. Por ejemplo, se requieren quinasas dependientes de ciclina para la replicación viral después de la infección por el virus del herpes simplex (HSV) (Schang L. M. et al., *J. Virol.* 1998; 72: 5626) y se sabe que los homólogos de CDK juegan papeles esenciales en levaduras.

20 La inhibición de la función CDK9/ciclina T se vinculó recientemente con la prevención de la replicación del VIH y el descubrimiento de la nueva biología de CDK, por lo tanto continúa revelando nuevas indicaciones terapéuticas de los inhibidores de CDK (Sausville, E. A. *Trenes Molec. Med.* 2002, 8, S32-S37).

25 Las CDK son importantes en la inflamación mediada por neutrófilos y los inhibidores de CDK promueven la resolución de inflamación en modelos animales. (Rossi, A.G. et al, *Nature Med.* 2006, 12:1056). Así, los inhibidores de CDK, incluyendo los inhibidores de CDK9, pueden actuar como agentes anti-inflamatorios.

30 Los inhibidores selectivos de CDK se pueden usar para mejorar los efectos de varios trastornos autoinmunes. La artritis reumatoide de enfermedad inflamatoria crónica se caracteriza por la hiperplasia del tejido sinovial; la inhibición de la proliferación de tejido sinovial debe minimizar la inflamación y prevenir la destrucción de las articulaciones. En un modelo de rata de la artritis, la inflamación de la articulación fue inhibida sustancialmente por el tratamiento con un adenovirus que expresa una proteína inhibidora de CDK p 16. Los inhibidores de CDK son eficaces contra otros trastornos de proliferación celular incluyendo psoriasis (caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos), glomerulonefritis, inflamación crónica, y lupus.

35 Ciertos inhibidores de CDK son útiles como agentes quimioprotectores por su capacidad para inhibir la progresión del ciclo celular de células no transformadas normales (Chen, et al. *J. Natl. Cancer Institute*, 2000; 92: 1999-2008). El pre-tratamiento de un paciente de cáncer con un inhibidor de CDK antes del uso de Agentes citotóxicos puede reducir los efectos secundarios comúnmente asociados con la quimioterapia. Los tejidos de proliferación normales son protegidos de los efectos citotóxicos por medio de la acción del inhibidor de CDK selectivo.

Por consiguiente, hay una gran necesidad de desarrollar inhibidores de proteínas quinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9, así como combinaciones de los mismos.

40 El documento WO 02/24681 A2 describe los derivados de pirazina como moduladores de tirosinas quinasas.

El documento WO 2004/009562 A1 describe inhibidores de triazinas quinasas sustituidos.

Kuo, Gee-Hong et. al, *Journal of Medicinal Chemistry*, American Chemical Society, 2005, 48, 1886 – 1900 describe la síntesis y descubrimiento de biheteroarilos de pirazina-piridina.

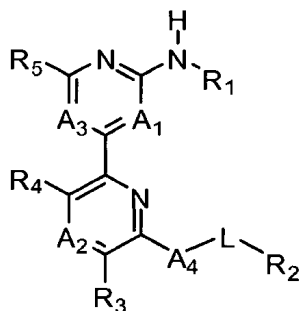
45 Kuo, Gee-Hong et. al, *Journal of Medicinal Chemistry*, American Chemical Society, 2005, 48, 4535 – 4546 describe la síntesis y la identificación de biheteroarilos de [1,3,5] triazina-piridina.

El documento WO 2008/079933 A2 describe bi-heteroarilos sustituidos como inhibidores de CDK.

DE 40 31 798 A1 describe los compuestos de piridilpirimidina.

Resumen de la invención

5 Sigue existiendo la necesidad de nuevos tratamientos y terapias para los trastornos asociados con proteínas quinasas. También hay una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o la prevención o mejora de uno o más síntomas de cáncer, inflamación, hipertrofia cardíaca, y VIH. Además, hay una necesidad de métodos para modular la actividad de proteínas quinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9, y combinaciones de los mismos, utilizando los compuestos proporcionados en este documento. En un aspecto, la invención provee un compuesto de Fórmula I:



o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde: A₁ es CR₆;

A₂ es CR₇;

10 A₃ es CR₈;

o

A₁ es CR₆; A₂ es N, y A₃ es CR₈;

A₄ se selecciona entre un enlace, SO₂, NR₉, u O;

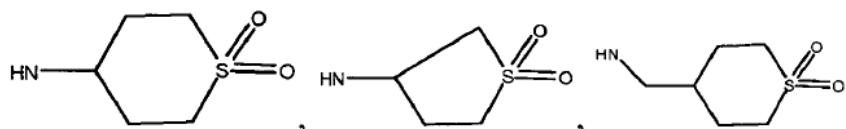
15 L se selecciona entre un enlace, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₆, o alquenilo C₂₋₄;

R₁ es X-R₁₆;

X es un enlace, o alquilo C₁₋₂;

R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidina, piperazina, morfolina, piridina, pirrolidina, ciclohexenilo, y tetrahydro-2H-pirano;

20 en donde R₁₆ se sustituye con uno a tres grupos seleccionados entre amino, hidroxilo, NHCH₂-fenilo, CH₂-amino, COO-*t*-butilo, H, metoxi, NH-SO₂-etilo, CH₂-NHSO₂-etilo, SO₂-etilo, *t*-butilo, metilo, CH₂-COOH, CO-NHCH₃, CON(CH₃)₂, NHC(CH₃)-CH₂-SO₂-CH₃, NH-COO-CH₂-fenilo, hidroximetilo, CH₂-NH-CH₃, CH₂-NH-etilo, NH-CH₂-CH₂-metoxi, CH₂-NH-CO-CH₃, NH-CH₂-CH₂OH, NH-CO-CH₂-N(CH₃)₂, NH-CO-metilpirrolidina, NH-CH₂-C(CH₃)-dioxolano, NHCO-piridilo, NH-etilo, pirrolidina, CH₂-NH-CO-piridilo, NH-tetrahidropirano, COCH₂-N(CH₃)₂, NH-CH₂-C(CH₃)-
 25 dimetildioxolano, tetrahidropirano, CO-metilpirrolidina, CH₂-metilpiperidina, NH-CO-CH₃, NH-SO₂-CH₃, NHCH(CH₂-OCH₃)₂, NH-CH₂-tetrahydrofurano, NH-CH₂-oxetano, NH-tetrahidropirano, NH-CH₂-dioxano, N(CH₃)-CH₂CH₂-OCH₃, CH(OH)-CH₂-amino, NH-CH₂CH₂-OCF₃, NHCH₂-OCH₃, NH-CH₂-CH(CF₃)-OCH₃, NHCH(CH₃)-CH₂-OH, F, NH-oxetano, CH₂-CH₂-OCH₃, CH₂-OCH₃, CH₂-tetrahidropirano, CH₂-metilpiperazina, NH₂-CH₂-CH(OH)-CF₃, piperidina, CH₂-pirrolidina, NH-CH(CH₃)CH₂OCH₃, NH-tetrahydrofurano, (CH₂)₃-NH₂, hidroxietilo, propilo, CH₂-piridilo, CH₂-
 30 piperidina, morfolina, NH-cloropirimidina, NH-CH₂CH₂-SO₂-metilo, (CH₃)₃-N(CH₃)₂, piperazina,



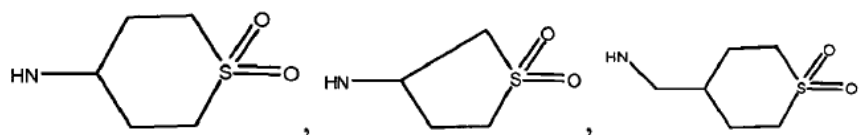
y CH₂-morfolina;

- 5 R^{17} y R^{18} son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{3-6} ramificado, cicloalquilo C_{3-6} , R_{22} -OR₁₂, R_{22} -S(O)₀₋₂R₁₂, R_{22} -S(O)₂NR₁₃R₁₄, R_{22} -C(O)OR₁₂, R_{22} -C(O)R₁₉, R_{22} -OC(O)R₁₉, R_{22} -C(O)NR₁₃R₁₄, R_{22} -NR₁₅S(O)₂R₁₂, R_{22} -NR₂₃R₂₄, R_{22} -NR₁₅C(O)R₁₉, R_{22} -NR₁₅C(O)OCH₂Ph, R_{22} -NR₁₅C(O)OR₁₂, R_{22} -NR₁₅C(O)NR₁₃R₁₄, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo; alternativamente, R_{17} y R_{18} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden considerar en su conjunto para formar un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros en donde los átomos de carbono de dicho anillo opcionalmente se sustituyen con R_{20} , y los átomos de nitrógeno de dicho anillo opcionalmente se sustituyen con R_{21} ;
- R_{19} se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 10 R_{20} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
- R_{21} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , C(O)R₁₂, C(O)OR₁₂, S(O)₂R₁₂;
- R_{22} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{3-6} ramificado, haloalquilo C_{3-6} ramificado;
- 15 R_{23} y R_{24} son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{3-6} ramificado, haloalquilo C_{3-6} ramificado;
- R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{3-6} ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 20 R_4 , R_5 , y R_6 son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , amino, NR₁₀R₁₁, y alcoxi;
- R_3 y R_7 son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, NR₁₀R₁₁, C(O)R₁₂, C(O)OR₁₂, C(O)NR₁₃R₁₄, S(O)₀₋₂R₁₂, S(O)₀₋₂NR₁₃R₁₄, y cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido;
- R_8 se selecciona entre Cl, F, y metilo;
- 25 R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi, C(O)R₁₂, C(O)OR₁₅, C(O)NR₁₃R₁₄, S(O)₀₋₂R₁₂, bS(O)₀₋₂NR₁₃R₁₄, cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
- R_{10} y R_{11} son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, C(O)R₁₂, C(O)OR₁₂, C(O)NR₁₃R₁₄, S(O)₀₋₂R₁₂, y S(O)₀₋₂NR₁₃R₁₄; alternativamente, R_{10} y R_{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden considerar en su conjunto para formar un anillo heterocíclico no-aromático, o heteroaromático de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido;
- 30 R_{12} y R_{15} son cada uno, individualmente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, haloalquilo, haloalquilo ramificado, (CH₂)₀₋₃-cicloalquilo, (CH₂)₀₋₃-heterocicloalquilo, (CH₂)₀₋₃- arilo, y heteroarilo;
- 35 R_{13} y R_{14} son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo ramificado, haloalquilo, haloalquilo ramificado, alcoxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y alternativamente, R_{13} y R_{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden considerar en su conjunto para formar un anillo heterocíclico no-aromático, o heteroaromático de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido.
- 40 Otro aspecto de la presente invención provee un compuesto de Fórmula I, en donde A_1 es CR₆, A_2 es CR₇, y A_3 es CR₈. Una realización preferida adicional de los aspectos anteriores de la presente invención provee un compuesto de Fórmula I, en donde, R_8 se selecciona de halógeno, hidrógeno, CN, CF₃, O-alquilo- C_{1-3} , y alquilo- C_{1-3} , siendo el Cl, F, y metilo los sustituyentes preferidos de R_8 , y siendo Cl el sustituyente de R_8 particularmente preferido.
- 45 Otra realización preferida de la presente invención provee un compuesto de Fórmula I, en donde, R_3 se selecciona entre H, metilo, ciano, cloro, CONH₂, amino, ciclopropilo, etilo, y fluoro; R_4 se selecciona entre halógeno, metilo, hidrógeno, y halo-metilo; R_6 es H; R_7 se selecciona de H, COOH, Cl, F, CONH₂, CN, y CF₃; R_8 es Cl; R_{17} y R_{18} son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{3-6} ramificado, R_{22} -OR₁₂, R_{22} -S(O)₂R₁₂, R_{22} -NR₁₅S(O)₂R₁₂, heterocicloalquilo o heteroarilo; alternativamente, R_{17} y R_{18} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden considerar en su conjunto

para formar un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros en donde dichos átomos de carbono en el anillo están opcionalmente sustituidos con R₂₀, y los átomos de nitrógeno en el anillo están opcionalmente sustituidos con R₂₁;

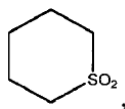
5 R₁₉ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R₂₀ representa el grupo alquilo C₁₋₃; y R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, y alquilo C₃₋₆ ramificado. Además se prefieren los compuestos de Fórmula I, en donde, A₄ se selecciona entre NR₉, O y un enlace; L se selecciona entre un enlace, alquilo C₁₋₄, y ciclopropilo; R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo de cinco a siete miembros, y piridilo, en donde cada dicho grupo R₂ se sustituye con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre hidrógeno, ciano, CO-NH₂, halógeno, metoxi, dihalo-metoxi, trihalo-metoxi, trihalo alquilo, alquilo C₁₋₃, e hidroxilo; y R₉ representa metilo, hidrógeno, o etilo.

15 En una realización particularmente preferida se proveen los compuestos de Fórmula I, en donde, A₁ es CR₆; A₂ es CR₇; A₃ es CR₈; A₄ se selecciona entre NR₉, O, y un enlace; L es un enlace, alquilo C₁₋₂ o cicloalquilo C₃₋₄; R₁ es X-R₁₆; X es un enlace, o alquilo C₁₋₂; R₁₆ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidina, piperazina, morfolina, piridina, pirrolidina, ciclohexenilo, y tetrahidro-2H-pirano; en donde R₁₆ se sustituye con uno a tres grupos independientemente seleccionados entre amino, hidroxilo, NHCH₂-fenilo, CH₂-amino, COO-t-butilo, H, metoxi, NHSO₂- etilo, CH₂-NHSO₂-etilo, SO₂-etilo, t-butilo, metilo, CH₂-COOH, CO-NHCH₃, CON(CH₃)₂, NHCH₂-CH₂-SO₂-CH₃, NH-COO-CH₂-fenilo, hidroxilo-metilo, CH₂-NH-CH₃, CH₂-NH-etilo, NH-CH₂-CH₂-metoxi, CH₂-NH-CO-CH₃, NHCH₂-CH₂OH, NH-CO-CH₂-N(CH₃)₂, NH-CO-metilpirrolidina, NH-CO-piridilo, NH-etilo, pirrolidina, CH₂-NH-CO-piridilo, COCH₂-N(CH₃)₂, tetrahidropirano, CO-metilpirrolidina, CH₂-metilpiperidina, NH-CO-CH₃, NH-SO₂-CH₃, NHCH₂- tetrahidrofurano, NH-CH₂-dioxano, N(CH₃)-CH₂CH₂-OCH₃, CH(OH)-CH₂-amino, NH-CH₂CH₂-OCF₃, NH(CH₃)-CH₂-OCH₃, NH-CH₂-CH(OH)-CF₃, F, NH-oxetano, CH₂-CH₂-OCH₂, CH₂-OCH₃, CH₂-tetrahidropirano, CH₂-metilpiperazina, NH₂-CH₂-CH(OH)-CF₃, piperidina, CH₂-pirrolidina, NH-CH(CH₃)CH₂OCH₃, NH-tetrahidrofurano, (CH₂)₃-NH₂, hidroxietilo, propilo, CH₂-piridilo, CH₂-piperidina, morfolina, NH-cloropirimidina, NH-CH₂CH₂-SO₂-metilo, (CH₃)₃-N(CH₃)₂, piperazina, CH₂-morfolina, NH-CH₂-C(CH₃)-dioxolano, NH-tetrahidropirano, NHCH₂-C(CH₃)-dimetildioxolano, NH-CH(CH₂-OCH₃)₂, NH-CH₂-oxetano, NH-tetrahidropirano, N(CH₃)-CH₂CH₂-OCH₃, NH-CH(CH₃)-CH₂-OH,



y NH-CH(CH₃)-CH₂-OH;

30 R₂ se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, 1,3-dioxano, piridinilo, fenilo, tetrahidropiranilo, cicloheptilo, 1,4-dioxano, morfolinilo, dioxano sustituido por un alquilo, tetrahidrofuranilo, dioxepano, piperidinilo, y



en donde cada dicho grupo R₂ se sustituye con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre Cl, Br, F, metoxi, hidroxilo-metilo, hidrógeno, carboxamida, ciano, dihalo-metoxi, trihalo-metoxi, trifluoro-metilo, hidroxilo, y metilo; y

35 R₄, es cloro, hidrógeno, trifluoro-metilo, fluoro, o bromo;

R₅, y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno;

R₃ se selecciona entre hidrógeno, fluoro, ciano, CO-NH₂, cloro, amino, metilo, y ciclopropilo;

R₇ se selecciona entre H, trifluoro-metilo, COOH, CO-NH₂, y ciano;

R₈ representa Cl; y

40 R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, etilo, y metilo.

En una realización específicamente preferida de la presente invención, se provee un compuesto de Fórmula I seleccionado entre:

- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-3,5-difluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)aminociclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- [5'-cloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)dideuterometil)-N2'-(trans-4-(((S)-tetrahidrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-5-fluoro-N2'-(trans-4-(2-(metilsulfonil)etilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 10 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 15 4-((5'-cloro-2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil) tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3-cloro-5'-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-((1R,3S)-3-((metilamino)metil)ciclopentil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 20 5'-cloro-3-fluoro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-5-fluoro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 25 5'-cloro-N6-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-N6-(((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-5-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-((1,1-dioxotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 30 5'-cloro-5-fluoro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 35 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 2-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino) etanol;
- trans-N1-(5-cloro-4-(6-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;
- 3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;

- 3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(((S)-tetrahidrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5 5'-cloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(((S)-tetrahidrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-3-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 10 5'-cloro-3-fluoro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3-bromo-5'-cloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 3-bromo-5'-cloro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 15 trans-4-(3,5'-dicloro-6-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexanol;
- (2S)-3-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- (2R)-3-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 20 3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(2-(trifluorometoxi)etilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5,5'-tricloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 25 N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 30 N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- ((5'-cloro-5-fluoro-2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo;
- ((2'-(trans-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-5-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo;
- 35 ((5'-cloro-5-fluoro-2'-(trans-4-(propilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo;
- ((5'-cloro-2'-(trans-4-(dipropilamino)ciclohexilamino)-5-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo;

((5'-cloro-5-fluoro-2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil) tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo;

((5'-cloro-2'-(trans-4-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil)aminociclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil) tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo;

5 (4-((5'-cloro-2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil) tetrahidro- 2H-piran-4-il)metanol; y

5'-cloro-5-fluoro-N6-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina.

10 Sin embargo, otra forma de realización preferida de la presente invención provee un compuesto de Fórmula I, seleccionado entre:

trans-N1-(4-(3-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;

trans-N1-(5-cloro-4-(3-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano- 1,4-diamina;

trans-4-(5-cloro-4-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol;

trans-N1-(5-cloro-4-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano- 1,4-diamina;

15 trans-4-(5-cloro-4-(6-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol;

trans-4-(5-cloro-4-(6-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol;

trans-N1-(5-cloro-4-(6-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;

trans-N1-(5-cloro-4-(6-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;

trans-N1-(5-cloro-4-(6-(metil((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano- 1,4-diamina;

20 trans-N1-(5-cloro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)-N4-(2-metoxietil)ciclohexano- 1,4-diamina;

trans-4-(5-cloro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol; y

trans-4-(5-cloro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol.

25 Otro aspecto de la presente invención provee un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en terapia. Sin embargo, otro aspecto de la presente invención provee un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por CDK9.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por CDK9, que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En incluso otro aspecto de la presente invención, se provee un compuesto de Fórmula I para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CDK9 se selecciona de cáncer, hipertrofia cardiaca, el VIH y las enfermedades inflamatorias.

35 Los métodos implican el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cabeza y cuello, de mama, estómago, ovario, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, sistema hematopoyético, el tracto genitourinario, gastrointestinal, de ovario, de próstata, gástrico, hueso, pulmón de células pequeñas, glioma, colorrectal y de páncreas.

40 Sin embargo, otro aspecto de la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Los métodos implican la regulación, modulación, o inhibición de la actividad proteínica quinasa que comprende poner en contacto una proteína quinasa con un compuesto de la invención. La proteína quinasa se selecciona entre el grupo que consiste en CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9, o cualquier combinación de los mismos. En una divulgación, la proteína quinasa se selecciona entre el grupo que consiste en CDK1, CDK2 y CDK9, o cualquier combinación de los mismos. En otra divulgación, la proteína quinasa es en un cultivo celular. En otra divulgación, la proteína quinasa es en un mamífero.

10 Los métodos también implican el tratamiento de un trastorno asociado con la proteína quinasa que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, de tal manera que se trate el trastorno asociado con la proteína quinasa. En un método, la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9.

En una realización, el trastorno asociado con la proteína quinasa es el cáncer. En aún otra realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cabeza y cuello, de mama, estómago, ovario, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, sistema hematopoyético, el tracto genitourinario, gastrointestinal, de ovario, de próstata, gástrico, hueso, pulmón de células pequeñas, glioma, colorrectal y de páncreas.

15 En una realización, el trastorno asociado con la proteína quinasa es la inflamación. En otra realización, la inflamación está relacionada con la artritis reumatoide, lupus, diabetes tipo 1, nefropatía diabética, esclerosis múltiple, glomerulonefritis, inflamación crónica, y los rechazos de trasplantes de órganos.

20 En otra realización, el trastorno asociado con la proteína quinasa es una infección viral. En una realización, la infección viral se asocia con el virus del VIH, el virus del papiloma humano, virus del herpes, virus poxvirus, el virus de Epstein-Barr, virus Sindbis, o adenovirus.

En otra realización, el trastorno asociado con la proteína quinasa es la hipertrofia cardíaca.

25 Los métodos también implican el tratamiento del cáncer que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención de tal manera que el cáncer es tratado. En un método, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cabeza y cuello, de mama, estómago, ovario, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, sistema hematopoyético, el tracto genitourinario, gastrointestinal, de ovario, de próstata, gástrico, hueso, pulmón de células pequeñas, glioma, colorrectal y de páncreas.

30 Los métodos también implican el tratamiento de la inflamación que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de tal manera que se trate la inflamación, en donde el compuesto es un compuesto de la invención. En un método, la inflamación está relacionada con la artritis reumatoide, lupus, diabetes tipo 1, nefropatía diabética, esclerosis múltiple, glomerulonefritis, inflamación crónica, y rechazos de trasplantes de órganos.

35 Los métodos también implican el tratamiento de hipertrofia cardíaca que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de tal manera que se trate la hipertrofia cardíaca, en donde el compuesto es un compuesto de la invención.

40 Los métodos también implican el tratamiento de una infección viral que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de tal manera que se trate la infección viral, en donde el compuesto es un compuesto de la invención. En un método, la infección viral se asocia con el virus del VIH, el virus del papiloma humano, virus del herpes, virus poxvirus, el virus de Epstein-Barr, virus Sindbis, o adenovirus.

En una realización, el sujeto a tratar mediante de los compuestos de la invención es un mamífero. En otra realización, el mamífero es un ser humano.

45 En otro aspecto, los compuestos de la invención se administran, simultánea o secuencialmente, con un agente antiinflamatorio, antiproliferativo, quimioterapéutico, inmunosupresor, contra el cáncer, agente citotóxico o inhibidor de la quinasa o sal del mismo. En una realización, el compuesto, o sal del mismo, se administra, simultánea o secuencialmente, con uno o más de un inhibidor de PTK, ciclosporina A, CTLA4-Ig, anticuerpos seleccionados entre anti-ICAM-3, receptor de anti-IL-2, anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, y anticuerpo monoclonal OKT3, CVT-313, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, las proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39, inhibidores de la función de NFkappa B, fármacos antiinflamatorios no esteroides, esteroides, compuestos de oro, FK506, micofenolato mofetilo, fármacos citotóxicos, inhibidores de TNF α , anticuerpos anti-TNF o receptor soluble de TNF, rapamicina, leflunomida, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina,

arabinósido de citosina, podofilotoxina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, epotilona, vindesina, leurosina, o derivados de los mismos.

5 En otro aspecto, la invención provee un tratamiento empaquetado de un trastorno asociado con la proteína quinasa, que comprende un compuesto modulador de la proteína quinasa de la Fórmula I o Fórmula II, empaquetado con instrucciones para utilizar una cantidad efectiva del compuesto modulador de la proteína quinasa para tratar un trastorno asociado con la proteína quinasa.

10 En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se caracteriza además como un modulador de una proteína quinasa, incluyendo, pero no limitando a, proteínas quinasas seleccionadas del grupo que consiste en abl, ATK, Bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e-kit, c-met, c-src, CDK, cRaf1, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-FIkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF-1R, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, panHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, Zap70, Aurora-A, GSK3-alpha, HIPK1, HIPK2, HIP3, IRAK1, JNK1, JNK2, JNK3, TRKB, CAMKII, CK1, CK2, RAF, GSK3Beta, MAPK1, MKK4, MKK7, MST2, NEK2, AAK1, PKCalpha, PKD, RIPK2 y ROCK-II.

15 En una realización preferida, la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9 y cualquier combinación de las mismas, así como cualquier otra CDK, así como cualquier CDK aún no identificada. En una realización particularmente preferida, la proteína quinasa se selecciona entre el grupo que consiste en CDK1, CDK2 y CDK9. En una realización particularmente preferida, la proteína quinasa se selecciona entre el grupo que consiste en CDK9.

20 En una realización particular, las combinaciones de CDK de interés incluyen CDK4 y CDK9; CDK1, CDK2 y CDK9; CDK9 y CDK7; CDK9 y CDK1; CDK9 y CDK2; CDK4, CDK6 y CDK9; CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6 y CDK9.

25 En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención se usan para el tratamiento de trastornos asociados con las proteínas quinasas. Tal como se usa en el presente documento, el término "trastorno asociado con la proteína quinasa" incluye trastornos y estados (*por ejemplo*, un estado de enfermedad) que están asociados con la actividad de una proteína quinasa, *por ejemplo*, las CDK, *por ejemplo*, CDK1, CDK2 y/o CDK9. Los ejemplos no limitantes de trastornos asociados con las proteínas quinasas incluyen la proliferación anormal de células (incluyendo cánceres asociados con las proteínas quinasas), infecciones virales, infecciones por hongos, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

30 Los ejemplos no limitantes de trastornos asociados con las proteínas quinasas incluyen enfermedades proliferativas, tales como infecciones virales, enfermedades autoinmunes, enfermedad micótica, cáncer, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, artritis, la inflamación crónica, trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, y estenosis post-quirúrgica y reestenosis. Las enfermedades asociadas con las proteínas quinasas también incluyen enfermedades relacionadas con la proliferación celular anormal, incluyendo, pero no limitando a, cánceres de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, esófago, estómago, piel, pulmón, hueso, colon, páncreas, tiroides, conductos biliares, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, glioblastoma, neuroblastoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, adenocarcinoma, adenoma, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células pilosas y leucemia.

35 Ejemplos no limitantes adicionales de cánceres asociados con la proteína quinasa incluyen carcinomas, tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

45 Trastornos asociados con la proteína quinasa incluyen enfermedades asociadas con la apoptosis, incluyendo, pero no limitando a, cáncer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

Los ejemplos no limitantes de trastornos asociados con la proteína quinasa incluyen infecciones virales en un paciente en necesidad del mismo, en donde las infecciones virales incluyen, pero no se limitan a, VIH, virus del papiloma humano, virus del herpes, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus.

50 Los ejemplos no limitantes de trastornos asociados con la proteína quinasa incluyen la angiogénesis tumoral y la metástasis. Ejemplos no limitantes de trastornos asociados con la proteína quinasa también incluyen la proliferación del músculo liso vascular asociada con aterosclerosis, estenosis vascular posquirúrgica y restenosis, y la endometriosis.

Otros ejemplos no limitantes de trastornos asociados con la proteína quinasa incluyen aquellos asociados con agentes infecciosos, incluyendo levaduras, hongos, parásitos protozoarios tales como Plasmodium falciparum, y virus de ADN y ARN.

5 En otra realización, el compuesto de la presente invención se caracteriza además como un modulador de una combinación de proteínas quinasas, *por ejemplo*, las CDK, *por ejemplo*, CDK1, CDK2 y/o CDK9. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente invención se usa para las enfermedades asociadas con las proteínas quinasas, y/o como un inhibidor de una cualquiera o más proteínas quinasas. Se prevé que un uso puede ser un tratamiento para inhibir una o más isoformas de proteínas quinasas.

10 Los compuestos de la invención son inhibidores de enzimas quinasas dependientes de la ciclina. Sin estar ligado por la teoría, la inhibición del complejo CDK4/ciclina D1 bloquea la fosforilación del complejo Rb/E2F inactivo, evitando así la liberación de E2F activado y en última instancia, el bloqueo de la transcripción del ADN dependiente de E2F. Esto tiene el efecto de G1 inducen la detención del ciclo celular. En particular, la vía de CDK4 se ha demostrado que tiene la desregulación específica del tumor y los efectos citotóxicos. En consecuencia, la capacidad de inhibir la actividad de combinaciones de CDK será de uso terapéutico beneficioso.

15 Adicionalmente, la capacidad de la célula para responder y sobrevivir a la agresión quimioterapéutica puede depender de los cambios rápidos en la transcripción o en la activación de vías que son altamente sensibles a la actividad de CDK9/ciclinaT1 (PTEF-b). La inhibición de CDK9 puede sensibilizar las células para la estimulación de TNF-alfa o TRAIL, por medio de la inhibición de NF-kB, o puede bloquear el crecimiento de las células mediante la reducción de la expresión de genes dependientes de myc. La inhibición de CDK9 también puede sensibilizar las
20 células a las quimioterapias genotóxicas, la inhibición de HDAC, u otras terapias basadas en la transducción de señales.

25 Como tal, los compuestos de la invención pueden conducir al agotamiento de las proteínas anti-apoptóticas, que pueden inducir directamente la apoptosis o sensibilizar a otros estímulos apoptóticos, tales como la inhibición del ciclo celular, daño de ADN o microtúbulos o la inhibición de la transducción de señales. El agotamiento de las proteínas anti-apoptóticas por los compuestos de la invención puede inducir directamente la apoptosis o sensibilizar a otros estímulos apoptóticos, tales como la inhibición del ciclo celular, el daño de ADN o microtúbulos o la inhibición de la transducción de la señal.

30 Los compuestos de la invención pueden ser eficaces en combinación con la quimioterapia, los agentes de detención del daño de ADN, u otros agentes de detención del ciclo celular. Los compuestos de la invención también pueden ser eficaces para su uso en células resistentes a la quimioterapia.

35 La presente invención se refiere al tratamiento de uno o más síntomas del cáncer, la inflamación, la hipertrofia cardiaca, y la infección por VIH, así como trastornos asociados con las proteínas quinasas como se describe anteriormente, pero la invención no pretende estar limitada a la manera en la que el compuesto realiza su función prevista del tratamiento de una enfermedad. La presente invención se refiere al tratamiento de las enfermedades descritas en este documento de cualquier manera que permite que se produzca el tratamiento, *por ejemplo*, cáncer, inflamación, hipertrofia cardiaca, e infección por VIH.

40 En ciertas realizaciones, la invención provee una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una realización relacionada, la invención provee una composición farmacéutica de cualquiera de los compuestos de la presente invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En ciertas realizaciones, la invención incluye los compuestos como nuevas entidades químicas.

En una realización, la invención incluye un tratamiento empaquetado del trastorno asociado con la proteína quinasa. El tratamiento empaquetado incluye un compuesto de la invención empaquetado con las instrucciones para el uso de una cantidad eficaz del compuesto de la invención para un uso previsto.

45 Los compuestos de la presente invención son apropiados como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son particularmente eficaces para el tratamiento de trastornos asociados con las proteínas quinasas, *por ejemplo*, el cáncer, la inflamación, la hipertrofia cardiaca, y la infección por VIH. La composición farmacéutica en diversas realizaciones tiene una cantidad farmacéuticamente eficaz del agente activo presente junto con otros excipientes, portadores, cargas, diluyentes farmacéuticamente aceptables y similares. La frase, "cantidad farmacéuticamente eficaz" como se usa en este documento indica una cantidad necesaria para administrar a un huésped, o una célula, un tejido, u órgano de un huésped, para lograr un resultado terapéutico, especialmente la
50 regulación, modulación, o inhibición de la actividad de la proteína quinasa, *por ejemplo*, la inhibición de la actividad de una proteína quinasa, o el tratamiento del cáncer, la inflamación, la hipertrofia cardiaca, y la infección por VIH.

La presente invención también se refiere a un método para inhibir la actividad de una proteína quinasa. El método incluye poner en contacto una célula con cualquiera de los compuestos de la presente invención. El método provee, además, que el compuesto esté presente en una cantidad eficaz para inhibir selectivamente la actividad de una proteína quinasa.

- 5 En otras realizaciones, la presente invención provee un uso de cualquiera de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, la inflamación, la hipertrofia cardíaca, y la infección por VIH en un sujeto.

En otras realizaciones, la invención provee un método de fabricación de un medicamento, incluyendo la formulación de cualquiera de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de un sujeto.

10 Descripción detallada de ciertas realizaciones

El término "tratar", "tratado", "que trata" o "tratamiento" incluye la disminución o alivio de al menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno o enfermedad que se trata. En ciertas realizaciones, el tratamiento comprende la inducción de un trastorno asociado con la proteína quinasa, seguido por la activación del compuesto de la invención, que a su vez disminuye o alivia al menos un síntoma asociado o causado por el trastorno asociado con la proteína quinasa que se trata. Por ejemplo, el tratamiento puede disminuir uno o varios síntomas de un trastorno o la completa erradicación de un trastorno.

15 El término "uso" incluye una cualquiera o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente: el uso en el tratamiento de trastornos asociados con las proteínas quinasas; el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de estas enfermedades, *por ejemplo*, en la fabricación de un medicamento; métodos de uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de estas enfermedades; preparaciones farmacéuticas que tienen compuestos de la invención para el tratamiento de estas enfermedades; y los compuestos de la invención para uso en el tratamiento de estas enfermedades; según sea apropiado y conveniente, si no se indica lo contrario. En particular, las enfermedades que se tratan y por lo tanto se prefieren para el uso de un compuesto de la presente invención se seleccionan entre cáncer, inflamación, hipertrofia cardíaca, y la infección por VIH, así como aquellas enfermedades que dependen de la actividad de las proteínas quinasas. El término "uso" incluye, además, las realizaciones de composiciones en este documento que se unen a una proteína quinasa de una manera suficiente para servir como marcadores o etiquetas, de modo que cuando se acopla a un flúor o etiqueta, o hecho radiactivo, se puede utilizar como un reactivo de investigación o como un diagnóstico o un agente de formación de imágenes.

20 El término "sujeto" pretende incluir organismos, *por ejemplo*, procariotas y eucariotas, que son capaces de padecer o que padecen una enfermedad, trastorno o condición asociada con la actividad de una proteína quinasa. Ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, *por ejemplo*, los seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales no humanos transgénicos. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano, *por ejemplo*, un ser humano que padece, en riesgo de padecer, o potencialmente capaz de padecer cáncer, inflamación, hipertrofia cardíaca, y la infección por VIH, y otras enfermedades o condiciones descritas en el presente documento (*por ejemplo*, un trastorno asociado con una proteína quinasa). En otra realización, el sujeto es una célula.

25 La expresión "compuesto modulador de la proteína quinasa", "modulador de la proteína quinasa" o "inhibidor de la proteína quinasa" se refiere a compuestos que modulan, *por ejemplo*, inhiben, o alteran de otro modo, la actividad de una proteína quinasa. Ejemplos de compuestos moduladores de la proteína quinasa incluyen compuestos de la invención, esto es, Fórmula I y Fórmula II, así como los compuestos de la Tabla A, Tabla B, y Tabla C (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de los mismos).

30 Además, un método de la invención incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto modulador de la proteína quinasa de la invención, *por ejemplo*, los compuestos moduladores de la proteína quinasa de Fórmula I y Fórmula II, así como la Tabla A, Tabla B, y Tabla C (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros, atropisómeros o racematos de los mismos).

35 Cuando los grupos de enlace son especificados por su fórmula química convencional en el presente documento, escritos de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-CH_2O-$ se pretende que incluya $-OCH_2-$ sólo para este propósito.

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena lineal completamente saturada (lineal; no ramificada) o cadena ramificada, o una combinación de las

5 mismas, que tiene el número de átomos de carbono especificado, si ha sido designado (esto es C₁-C₁₀ significa uno a diez carbonos). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Si no se designa ningún tamaño, los grupos alquilo mencionados en este documento contienen 1-10 átomos de carbono, por lo general 1-8 átomos de carbono y, a menudo 1-6 o 1-4 átomos de carbono, y preferiblemente 1-2 átomos de carbono. Si el grupo alquilo es un grupo alquilo ramificado, y el número de átomos de carbono no se menciona, el grupo alquilo ramificado consistirá de 3-8 átomos de carbono, por lo general alrededor de 3-6 átomos de carbono, y en particular de 3-4 átomos de carbono.

10 El término "alqueno" se refiere a grupos alifáticos insaturados incluyendo grupos de cadena lineal (lineal; no ramificada), de cadena ramificada y combinaciones de los mismos, que tienen el número de átomos de carbono indicados, si se designa, que contienen al menos un doble enlace (-C=C-). Todos los dobles enlaces pueden ser independientemente de geometría ya sea (E) o (Z), así como mezcla de los mismos. Ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH=CH-CH₃; -CH=CH-CH=CH₂ y -CH₂-CH=CH-CH(CH₃)-CH₂-CH₃. Si no se especifica ningún tamaño, los grupos alqueno abordados en este documento contienen 2-6 átomos de carbono.

15 El término "alquino" se refiere a grupos alifáticos insaturados que incluyen grupos de cadena lineal (lineal no ramificada;), cadena ramificada y combinaciones de los mismos, que tienen el número de átomos de carbono indicados, si se designa, que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono (-C≡C-). Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-C≡C-CH₃; -C≡C-C≡CH y -CH₂-C≡C-CH(CH₃)-CH₂-CH₃. Si no se especifica ningún tamaño, los grupos alquino abordados en este documento contienen 2-6 átomos de carbono.

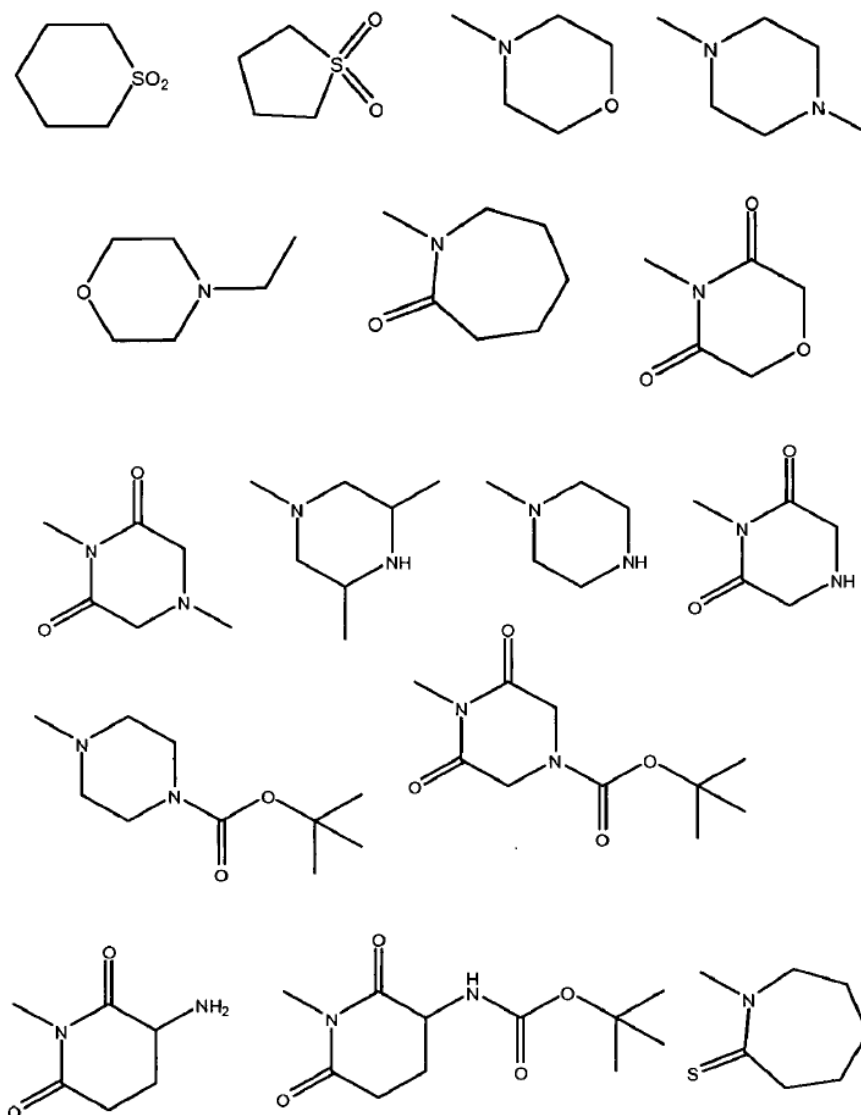
20 Los grupos alquino y alqueno pueden contener más de un enlace insaturado, o una mezcla de enlaces dobles y triples, y pueden ser de otro modo sustituidos como se describe para los grupos alquilo.

Los términos "alcoxi", "alquenoilo", y "alquinoilo" se refieren a -O-alquilo, -O-alquenoilo, y -O-alquinoilo, respectivamente.

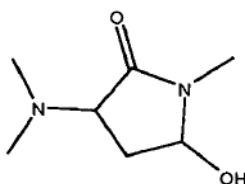
25 El término "cicloalquilo" por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de alquilo, alquenoilo, o alquinoilo, o mezclas de los mismos. Además, cicloalquilo puede contener anillos fusionados, pero excluye grupos arolo y heteroarilo fusionados, y los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos a menos que se describa específicamente como no sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, ciclohexinilo, ciclohexinilo, ciclohexadienilo, ciclopentadienilo, ciclopentenilo, cicloheptilo, norbornilo, y similares. Si no se especifica el tamaño del anillo, los grupos cicloalquilo descritos en el presente documento contienen 3-8 miembros en el anillo, o 3-6 miembros en el anillo.

35 El término "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" o "heterociclilo", por sí mismo o en combinación con otros términos, representa un radical cicloalquilo que contiene al menos un átomo de carbono anular y al menos un heteroátomo anular seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, P, Si y S, preferiblemente de N, O y S, en donde el anillo no es aromático, pero puede contener insaturaciones. Los átomos de nitrógeno y azufre en un grupo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. En muchas realizaciones, los heteroátomos anulares se seleccionan entre N, O y S. Los grupos heterocíclicos discutidos en este documento, si no se especifica lo contrario, contienen de 3-10 miembros en el anillo, y al menos un miembro del anillo es un heteroátomo seleccionado entre N, O y S; normalmente no más de tres de estos heteroátomos se incluyen en un grupo heterocíclico, y por lo general no más de dos de estos heteroátomos están presentes en un solo anillo del grupo heterocíclico. El grupo heterocíclico puede estar fusionado a un anillo carbocíclico, heterocíclico, o arolo adicional. Un grupo heterocíclico puede estar unido al resto de la molécula en un carbono anular o heteroátomo anular, y los grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos como se describe para los grupos alquilo. Además, el heterocíclico puede contener anillos fusionados, pero excluye los sistemas fusionados que contienen un grupo heteroarilo como parte del sistema de anillo fusionado. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridil), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-il, 1,2,3,4-tetrahidropiridilo, dihidroindol (indolina), tetrahidrofurano-3-il, tetrahidrotien-2-il, tetrahidrotien-3-il, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

50 Al igual que con otras fracciones descritas en este documento, las fracciones heterocicloalquilo pueden ser no sustituidas o sustituidas con diversos sustituyentes conocidos en la técnica, por ejemplo, hidroxilo, halo, oxo (C=O), alquilimino (RN=, en donde R es un alquilo inferior o grupo alcoxi inferior), amino, alquilamino, dialquilamino, acilaminoalquilo, alcoxi, tioalcoxi, polialcoxi, alquilo inferior, cicloalquilo o haloalquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo sustituidos incluyen los siguientes, donde cada fracción puede estar unida a la molécula original en cualquier valencia disponible:



y



- 5 También se incluyen dentro de heterocíclico la piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, pirrolidina, tetrahidrofurano, oxetano, oxepano, oxirano, tetrahidrotiofurano, tiepano, tiirano, y las versiones opcionalmente sustituidas de cada uno de éstos.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo" se refieren a grupos -O-cicloalquilo y -O-heterocicloalquilo, respectivamente (*por ejemplo*, ciclopropoxi, 2-piperidinilo, y similares).

- 10 El término "arilo", significa a menos que se indique lo contrario, un grupo hidrocarburo aromático que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (*por ejemplo*, de 1 a 3 anillos) que están fusionados juntos. El arilo puede contener anillos fusionados, en donde uno o más de los anillos es cicloalquilo opcionalmente, pero no incluyendo anillos heterocíclicos o heteroaromáticos; un sistema fusionado que contiene al menos un anillo heteroaromático se describe como un grupo heteroarilo, y un anillo fenilo fusionado a un anillo heterocíclico se describe en este documento como un grupo heterocíclico. Un grupo arilo incluirá un sistema de anillo fusionado en donde un anillo
- 15

fenilo está fusionado a un anillo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 1-naftilo, tetrahidro-naftaleno, dihidro-1H-indeno, 2-naftilo, tetrahidronaftilo y similares.

El término "heteroarilo" como se usa en este documento se refiere a grupos que comprenden un solo anillo o dos o tres anillos fusionados, donde al menos uno de los anillos es un anillo aromático que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como miembros del anillo (esto es contiene al menos un anillo heteroaromático), en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el(los) átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono anular o heteroátomo anular, y puede estar unido a través de cualquier anillo de la fracción heteroarilo, si esa fracción es bicíclica o tricíclica. El heteroarilo puede contener anillos fusionados, en donde uno o más de los anillos es opcionalmente cicloalquilo o heterocicloalquilo o arilo, si al menos uno de los anillos es un anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo son 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables descrito a continuación.

Los grupos arilo y/o heteroarilo contienen normalmente hasta cuatro sustituyentes por anillo (0-4), y, algunas veces contienen 0-3 o 0-2 sustituyentes. Los términos "ariloxi" y "heteroariloxi" se refieren a grupos arilo y heteroarilo, respectivamente, unidos al resto de la molécula mediante un conector de oxígeno (-O-).

El término "arilalquilo" o "aralquilo" designa un grupo arilo unido a alquilo, donde la porción alquilo está unida a la estructura original y el arilo está unido a la porción alquilo de la fracción arilalquilo. Los ejemplos son bencilo, fenetilo, y similares. "Heteroarilalquilo" o "heteroalquilo" designa una fracción heteroarilo unida a la estructura principal a través de un residuo de alquilo. Los ejemplos incluyen furanilmetilo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo, y similares. Aralquilo y heteroaralquilo también incluyen sustituyentes en los cuales al menos un átomo de carbono del grupo alquilo está presente en el grupo alquilo y en donde otro carbono del grupo alquilo se ha reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (*por ejemplo*, fenoximetilo, 2-piridilmetoxi, 3-(1-naftiloxi) propilo, y similares).

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, se entiende que los términos tales como "haloalquilo", incluyen monohaloalquilo y perhaloalquilo. Por ejemplo, se entiende que el término "halo alquilo (C₁-C₄)" incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares. El prefijo "perhalo" se refiere al grupo respectivo en donde todas las valencias disponibles son reemplazadas por grupos halo. Por ejemplo, "perhaloalquilo" incluye -CCl₃, -CF₃, -CCl₂CF₃, y similares. Los términos "perfluoroalquilo" y "percloroalquilo" son un subconjunto de perhaloalquilo, en donde todas las valencias disponibles son reemplazadas por grupos flúor y cloro, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de perfluoroalquilo incluyen -CF₃ y -CF₂CF₃. Los ejemplos no limitantes de percloroalquilo incluyen -CCl₃ y -CCl₂CCl₃.

"Amino" se refiere en este documento al grupo -NH₂ o -NRR', donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un alquilo (por ejemplo, alquilo inferior). El término "arilamino" se refiere en este documento al grupo -NRR' donde R es arilo y R' es hidrógeno, alquilo, o un arilo. El término "aralquilamino" se refiere en este documento al grupo -NRR' donde R es un aralquilo y R' es hidrógeno, un alquilo, un arilo, o un aralquilo. "Amino sustituido" se refiere a un amino en el que al menos uno de R y R' no es H, esto es el amino tiene al menos un grupo sustituyente en él. El término alquilamino se refiere a -alquilo-NRR' donde R y R' se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un alquilo (por ejemplo, alquilo inferior).

El término "aminocarbonilo" se refiere en este documento al grupo -C(O)-NH₂, esto es que se une a la estructura de base a través del átomo de carbono del carbonilo. "Aminocarbonilo sustituido" se refiere en este documento al grupo -C(O)-NRR', donde R es alquilo y R' es hidrógeno o un alquilo. El término "arilaminocarbonilo" se refiere en este documento al grupo -C(O)-NRR', donde R es un arilo y R' es hidrógeno, alquilo o arilo. "Aralquilaminocarbonilo" se refiere en este documento al grupo -C(O)-NRR', donde R es aralquilo y R' es hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo.

"Aminosulfonilo" se refiere en este documento al grupo -S(O)₂-NH₂. "Aminosulfonilo sustituido" se refiere en este documento al grupo -S(O)₂-NRR' donde R es alquilo y R' es hidrógeno o un alquilo. El término "aralquilaminosulfonilarilo" se refiere en este documento al grupo arilo-S(O)₂-NH-aralquilo.

"Carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)-.

El término "sulfonilo" se refiere en este documento al grupo -SO₂-. "Alquilsulfonilo" se refiere a un sulfonilo sustituido de la estructura -SO₂R, en la que R es alquilo. Los grupos alquilsulfonilo empleados en los compuestos de la presente invención, por lo general son grupos alquilsulfonilo inferior que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en R.

Por lo tanto, ejemplos de los grupos alquilsulfonilo empleados en compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, metilsulfonilo (esto es donde R es metilo), etilsulfonilo (esto es donde R es etilo), propilsulfonilo (esto es donde R es propilo), y similares. El término "arilsulfonilo" se refiere en este documento al grupo $-\text{SO}_2\text{-arilo}$. El término "aralquilsulfonilo" se refiere en este documento al grupo $-\text{SO}_2\text{-aralquilo}$. El término "sulfonamido" se refiere en este documento a $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, o si se sustituye a $-\text{SO}_2\text{NRR}'$.

A menos que se indique lo contrario, cada radical/fracción descritos en este documento (*por ejemplo*, "alquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alcoxi", etc.) se entiende que incluye tanto formas sustituidas como no sustituidas.

"Opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento indica que el grupo o grupos particulares que están siendo descritos, puede no tener sustituyentes no-hidrógeno (esto es pueden ser no sustituidos), o el grupo o grupos pueden tener uno o más sustituyentes no-hidrógeno. Si no se especifica de otro modo, el número total de tales sustituyentes que puede estar presente es igual al número de átomos de H presente en la forma no sustituida del grupo que se describe. Por lo general, un grupo contendrá hasta tres sustituyentes (0-3). Cuando un sustituyente opcional está unido a través de un doble enlace, tal como un oxígeno de carbonilo (= O), el grupo ocupa dos valencias disponibles en el grupo que es sustituido, por lo que el número total de sustituyentes que puede incluirse se reduce, de acuerdo con el número de valencias disponibles. Grupos de sustituyentes apropiados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo, tio, sulfonilo, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxialquilo inferior, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, carbonilamino, heteroarilcarbonilo, heteroaralquilcarbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, arilo, alquilamino, alquilsulfonilo, aralquilamino, alquilcarbonilamino, carbonilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y similares. El deuterio, cuando se introduce en un compuesto a niveles de al menos 5 veces por encima de la abundancia natural, también puede ser considerado como un sustituyente con el fin de describir los compuestos de la presente memoria. Tener en cuenta que debido a que el deuterio es un isótopo del hidrógeno que no cambia sustancialmente la forma de la molécula, el deuterio está exento de las limitaciones numéricas típicas, impuestas sobre el número de sustituyentes: el deuterio (D) se puede incluir en lugar de hidrógeno (H), además de otros sustituyentes y no se debe contar en las limitaciones numéricas que se aplican a otros sustituyentes.

Un grupo sustituyente puede estar sustituido él mismo por los mismos grupos descritos en este documento para el tipo de estructura correspondiente. El grupo sustituido en el grupo sustituido puede ser carboxilo, halo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, aminocarbonilo, $-\text{SR}$, tioamido, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, N-metilpirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, 4-cloropirimidinilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilo (o heterocicloalquilo, heteroarilo) o cicloalquilo, donde R es por lo general hidrógeno o alquilo inferior.

Cuando el sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena lineal, el sustituyente puede ocurrir ya sea dentro de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxipropilo, 2-aminobutilo, y similares) o en el extremo de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-cianopropilo, y similares). Los sustituyentes sustituidos pueden ser de cadena lineal, ramificada o configuración cíclica de carbono o heteroátomos (N, O o S) unidos covalentemente.

El término "cicloalquilo" se puede usar en el presente documento para describir un grupo no aromático carbocíclico que está conectado a través de un átomo de carbono del anillo, y "cicloalquilalquilo" se puede usar para describir un grupo no aromático carbocíclico que está conectado a la molécula a través de un conector alquilo. Del mismo modo, "heterociclilo" puede ser usado para describir un grupo cíclico no aromático que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que está conectado a la molécula a través de un átomo de anillo, que puede ser C o N; y "heterocicilalquilo" puede ser utilizado para describir un grupo tal que está conectado a otra molécula a través de un conector. Los tamaños y sustituyentes que son apropiados para los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo son los mismos que los descritos anteriormente para los grupos alquilo. Como se usa en este documento, estos términos también incluyen anillos que contienen un doble enlace o dos, siempre que el anillo no sea aromático.

Como se usa en el presente documento, "isómero" incluye todos los estereoisómeros de los compuestos mencionados en las fórmulas de este documento, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, así como todos los conformeros, rotámeros, tautómeros y, a menos que se indique lo contrario. La invención incluye todos los enantiómeros de cualquier compuesto quiral revelado, ya sea en forma levógiro sustancialmente pura o en dextrógiro, o en cualquier mezcla racémica, o en cualquier proporción de enantiómeros. Para los compuestos revelados como un enantiómero (R), la invención también incluye el enantiómero (S); para compuestos revelados como el enantiómero (S), la invención también incluye el enantiómero (R). La invención incluye cualquiera de los diastereómeros de los compuestos mencionados en las fórmulas anteriores en forma diastereoméricamente pura y en forma de mezclas en todas las proporciones.

A menos que la estereoquímica se indique explícitamente en una estructura química o nombre químico, la estructura química o nombre químico tienen la intención de abarcar todos los posibles estereoisómeros, confórmeros, rotámeros y tautómeros del compuesto representado. Por ejemplo, un compuesto que contiene un átomo de carbono quiral pretende abarcar tanto el enantiómero (R) como el enantiómero (S), así como mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas; y un compuesto que contiene dos carbonos quirales tiene la intención de abarcar todos los enantiómeros y diastereómeros (incluyendo los isómeros (R,R), (S,S), (R,S), y (R,S)).

En todos los usos de los compuestos de las fórmulas revelados en este documento, la invención también incluye el uso de cualquiera o todas las variaciones estereoquímica, enantiomérica, diastereomérica, conformacional, rotomérica, tautomérica, solvato, hidrato, polimórfica, cristalina, forma no cristalina, de sal, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito y profármacos de los compuestos como se describe.

El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

Además, la frase "cualquier combinación de los mismos" implica que cualquier número de las moléculas y los grupos funcionales enumerados se pueden combinar para crear una arquitectura molecular más grande. Por ejemplo, los términos "fenilo", "carbonilo" (O = O), "-O-", "-OH", y C₁₋₆ (esto es -CH₃ y -CH₂CH₂CH₂-) se pueden combinar para formar un sustituyente de ácido 3-metoxi-4-propoxibenzoico. Se debe entender que cuando se combinan los grupos funcionales y moléculas para crear una arquitectura molecular más grande, se pueden eliminar o añadir hidrógenos, según se requiera para satisfacer la valencia de cada átomo.

La descripción de la divulgación de este documento se debe interpretar en congruencia con las leyes y principios de los enlaces químicos. Por ejemplo, puede ser necesario retirar un átomo de hidrógeno con el fin de alojar a un sustituyente en cualquier localización dada. Además, se debe entender que las definiciones de las variables (esto es "los grupos R"), así como las posiciones de unión de las fórmulas genéricas de la invención (*por ejemplo*, las fórmulas I o II), serán consistentes con las leyes del enlace químico conocido en la técnica. También se debe entender que todos los compuestos de la invención descritos anteriormente incluirán además enlaces entre los átomos adyacentes y/o hidrógenos, según se necesite, para satisfacer la valencia de cada átomo. Es decir, los enlaces y/o átomos de hidrógeno se adicionan para proporcionar el siguiente número de enlaces totales para cada uno de los siguientes tipos de átomos: carbono: cuatro enlaces; nitrógeno: tres enlaces; oxígeno: dos enlaces; y azufre: dos-seis enlaces.

Tal como se usa en el presente documento, "isómero" incluye todos los estereoisómeros de los compuestos mencionados en las fórmulas de este documento, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, así como todos los confórmeros, rotámeros, tautómeros y, a menos que se indique lo contrario. La invención incluye todos los enantiómeros de cualquier compuesto quiral revelado, ya sea en forma levógira sustancialmente pura o en dextrógira, o en una mezcla racémica, o en cualquier proporción de enantiómeros. Para los compuestos revelados como un enantiómero (R), la invención también incluye el enantiómero (S); para los compuestos revelados como el enantiómero (S), la invención también incluye el enantiómero (R). La invención incluye cualquiera de los diastereómeros de los compuestos mencionados en las fórmulas anteriores en forma diastereoméricamente pura y en la forma de mezclas en todas las proporciones.

A menos que la estereoquímica se indique explícitamente en una estructura química o nombre químico, la estructura química o nombre químico tiene la intención de abarcar todos los posibles estereoisómeros, confórmeros, rotámeros y tautómeros del compuesto representado. Por ejemplo, un compuesto que contiene un átomo de carbono quiral tiene la intención de abarcar tanto el enantiómero (R) como el enantiómero (S), así como las mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas; y un compuesto que contiene dos carbonos quirales tiene la intención de abarcar todos los enantiómeros y diastereómeros (incluyendo los isómeros (R,R), (S,S), (R,S), y (R,S)).

En todos los usos de los compuestos de las fórmulas reveladas en este documento, la invención también incluye el uso de cualquiera o todas las variaciones estereoquímica, enantiomérica, diastereomérica, conformacional, rotamérico, tautómero, solvato, hidrato, forma polimórfica, forma cristalina, forma no cristalina, de sal, sal farmacéuticamente aceptable, metabolitos y profármacos de los compuestos como se describen.

También se debe señalar que los sustituyentes de algunos de los compuestos de esta invención incluyen estructuras cíclicas isoméricas. En consecuencia, se debe entender que los isómeros constitucionales de sustituyentes particulares están incluidos dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, el término "tetrazol" incluye tetrazol, 2H-tetrazol, 3H-tetrazol, 4H-tetrazol y 5H-tetrazol.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas (esto es solvatos). Los compuestos de la invención también pueden incluir formas hidratadas (esto es hidratos). En general, las formas solvatadas e hidratadas son equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de utilidad biológica y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La invención también incluye todos los

polimorfos, incluyendo formas cristalinas y no cristalinas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y tienen la intención de estar dentro del alcance de la presente invención.

5 La presente invención incluye todas las formas de sal de los compuestos descritos en este documento, así como los métodos de uso de tales sales. La invención también incluye todas las formas no salinas de cualquier sal de un compuesto denominado en este documento, así como otras sales de cualquier sal de un compuesto denominado en este documento. En una realización, las sales de los compuestos comprenden sales farmacéuticamente aceptables. Las "sales farmacéuticamente aceptables" son aquellas sales que retienen la actividad biológica de los compuestos libres y que se pueden administrar como fármacos o productos farmacéuticos a seres humanos y/o animales. La sal deseada de un grupo funcional básico de un compuesto se puede preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica mediante el tratamiento del compuesto con un ácido. Ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, hipúrico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos sulfónicos, y ácido salicílico. La sal deseada de un grupo funcional ácido de un compuesto se puede preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica mediante el tratamiento del compuesto con una base. Ejemplos de sales inorgánicas de compuestos ácidos incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio y sales de calcio; sales de amonio; y sales de aluminio. Ejemplos de sales orgánicas de compuestos de ácido incluyen, pero no se limitan a, sales de procaína, dibencilamina, N-etilpiperidina, N, N'-dibenciletilendiamina, y trietilamina.

15 Los metabolitos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados en las fórmulas en este documento también son abarcados por la invención. El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se utiliza en este documento se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que están, dentro del alcance del criterio médico, apropiados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. Una discusión detallada se provee en T. Higuchi and V. Stella, PRO-DRUGS AS NOVEL DELIVERY SYSTEMS, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

25 Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados en las fórmulas en este documento también se abarcan por la invención. Tal como se utiliza en este documento, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres, que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Los grupos éster apropiados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanicoico, alquenoico, cicloalcanoicos y alcanodioicos, en los que cada fracción alquilo o alquenoilo no tiene ventajosamente más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

40 La invención provee además versiones deuteradas de los compuestos descritos anteriormente. Como se usa en este documento, "versión deuterada" se refiere a un compuesto en el que al menos un átomo de hidrógeno está enriquecido en el isótopo de deuterio más allá de la tasa de ocurrencia natural de deuterio. Por lo general, el átomo de hidrógeno se enriquece para tener al menos 50% de deuterio, frecuentemente al menos 75% de deuterio, y preferiblemente al menos aproximadamente 90% de deuterio. Opcionalmente, más de un átomo de hidrógeno puede ser sustituido por deuterio. Por ejemplo, un grupo metilo puede ser deuterado por la sustitución de un hidrógeno con deuterio (esto es puede ser -CH₂D), o puede tener todos los tres átomos de hidrógeno sustituidos con deuterio (esto es puede ser CD₃). En cada caso, D significa que al menos el 50% del H correspondiente está presente como deuterio.

45 Un compuesto sustancialmente puro significa que el compuesto está presente con no más de 15% o no más de 10% o no más de 5% o no más de 3% o no más de 1% de la cantidad total de compuesto como impureza y/o en una forma diferente. Por ejemplo, compuesto S,S sustancialmente puro significa que no más del 15% o no más de 10% o no más de 5% o no más de 3% o no más de 1% de las formas R,R; S,R; y R,S totales está presente.

50 Como se usa en la presente memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que da lugar a un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado para la condición. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir completa o parcialmente una enfermedad o síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de la condición y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la invención generalmente incluyen cualquier cantidad suficiente para inhibir de forma detectable la actividad de Raf por cualquiera de los ensayos descritos aquí, por otros ensayos

de actividad quinasa Raf conocidos por los expertos en la técnica o detectando una inhibición o alivio de síntomas de cáncer.

5 Tal como se utiliza en este documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable", y cognados de los mismos, se refiere a adyuvantes, aglutinantes, diluyentes, etc. conocidos por el experto en la técnica que son apropiados para la administración a un individuo (*por ejemplo*, un mamífero o no mamífero). Las combinaciones de dos o más portadores también se contemplan en la presente invención. El(los) portador(es) farmacéuticamente aceptable(s) y cualquier componente adicional, como se describe en este documento, deben ser compatibles para su uso en la ruta de administración deseada (*por ejemplo*, oral, parenteral) para una forma de dosificación particular. Dicha adecuación se reconoce fácilmente por el experto en la materia, particularmente en vista de la enseñanza proporcionada en este documento. Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable; Preferiblemente, tales composiciones incluyen al menos un portador o excipiente distinto de o además de agua.

15 Como se utiliza en este documento, el término "agente farmacéutico" o "agente farmacéutico adicional," y cognados de estos términos, están destinados a referirse a los agentes activos distintos a los compuestos reivindicados de la invención, por ejemplo, fármacos, los cuales son administrados para provocar un efecto terapéutico. El(los) agente(s) farmacéutico(s) se puede(n) dirigir a un efecto terapéutico relacionado con la condición que está destinada a tratar o prevenir, un compuesto reivindicado (*por ejemplo*, las condiciones mediadas por la quinasa Raf, incluyendo, pero no limitando a aquellas condiciones descritas en este documento (*por ejemplo*, cáncer)) o, el agente farmacéutico puede estar destinado para tratar o prevenir un síntoma de la condición subyacente (*por ejemplo*, el crecimiento del tumor, hemorragia, ulceración, dolor, ganglios linfáticos agrandados, tos, ictericia, hinchazón, pérdida de peso, caquexia, sudoración, anemia, fenómenos paraneoplásicos, trombosis, etc.) o para reducir aún más la aparición o gravedad de los efectos secundarios de la administración de un compuesto reivindicado.

25 Cuando se utiliza con respecto a los métodos de tratamiento/prevención y el uso de los compuestos y formulaciones de los mismos descritos en este documento, un individuo "en necesidad del mismo" puede ser un individuo que ha sido diagnosticado con o tratado previamente para la condición a ser tratada. Con respecto a la prevención, el individuo en necesidad del mismo también puede ser un individuo que está en riesgo de una condición (*por ejemplo*, una historia familiar de la condición, los factores de estilo de vida indicativos de riesgo de la condición, etc.). Por lo general, cuando una etapa de administrar un compuesto de la invención se revela en este documento, la invención contempla además una etapa de identificación de un individuo o sujeto que necesita el tratamiento particular que se administra o que tiene la condición particular a tratar.

35 En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero, incluyendo, pero no limitando a, bovinos, equinos, felinos, conejo, canino, roedores o primates. En algunas realizaciones, el mamífero es un primate. En algunas realizaciones, el primate es un humano. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano, incluyendo adultos, niños y bebés prematuros. En algunas realizaciones, el individuo es un no-mamífero. En algunas variaciones, el primate es un primate no humano, tales como los chimpancés y otros simios y especies de monos. En algunas realizaciones, el mamífero es un animal de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas; y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, y similares. El término "individuo" no indica una edad o sexo particular.

45 En algunas variaciones, se ha identificado que el individuo tiene una o más de las condiciones descritas en este documento. La identificación de las condiciones como se describe en este documento por un médico experto es de rutina en la técnica (por ejemplo, a través de análisis de sangre, rayos X, tomografía computarizada CT, endoscopia, biopsia, etc.) y también se puede sospechar por el individuo u otros, por ejemplo, debido al crecimiento del tumor, hemorragia, ulceración, dolor, ganglios linfáticos agrandados, tos, ictericia, hinchazón, pérdida de peso, caquexia, sudoración, anemia, fenómenos paraneoplásicos, trombosis, etc. En algunas realizaciones, además, se ha identificado que el individuo tiene un cáncer que expresa una Raf mutada, tal como una B-Raf mutada.

50 En algunas realizaciones, el individuo ha sido identificado como susceptible a una o más de las condiciones como se describe en este documento. La susceptibilidad de un individuo puede basarse en uno cualquiera o más de un número de factores de riesgo y/o enfoques de diagnóstico apreciados por el experto en la técnica, incluyendo, pero no limitando a, los perfiles genéticos, antecedentes familiares, antecedentes médicos (*por ejemplo*, aparición de condiciones relacionadas), estilo de vida o hábitos.

Tal como se utiliza en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

55 A menos que se defina lo contrario o claramente se indique por el contexto, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entiende normalmente por un experto ordinario en la técnica a la que esta invención pertenece.

Métodos de Síntesis General

Los compuestos revelados en este documento se pueden preparar a partir de materiales iniciales fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que, cuando se dan condiciones del proceso preferidas o típicas (esto es temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones del proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica, mediante procedimientos de optimización de rutina.

Además, como será evidente por los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para prevenir determinados grupos funcionales a partir de la experimentación de reacciones no deseadas. Los grupos protectores apropiados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger los grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en TW Greene and GM Wuts, *Protecting Groups in Organic Síntesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en el mismo.

Además, los compuestos revelados en este documento pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos se pueden preparar o aislar como estereoisómeros puros, esto es como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas de estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de las realizaciones, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar usando, por ejemplo, los materiales iniciales ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo, cromatografía de columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

Los materiales iniciales para las siguientes reacciones son generalmente compuestos conocidos o se pueden preparar por procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales iniciales están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, USA). Otros se pueden preparar por procedimientos, o modificaciones obvias de los mismos, descritos en los textos estándar de referencia tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Síntesis*, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4th Edition), y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

Los diversos materiales iniciales, intermedios y compuestos de las realizaciones se pueden aislar y purificar en su caso utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. La caracterización de estos compuestos se puede realizar usando métodos convencionales, tales como por el punto de fusión, espectro de masas, resonancia magnética nuclear, y varios otros análisis espectroscópicos.

Los compuestos de las realizaciones se pueden preparar generalmente usando un número de métodos familiares para un experto en la técnica, y generalmente se puede hacer de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción 1 y 2, que se describen en detalle en los Ejemplos a continuación.

EJEMPLOS

En referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones se sintetizaron usando los métodos descritos aquí, u otros métodos conocidos para un experto en la técnica.

Los compuestos y/o intermedios se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un sistema de cromatografía Waters Millenium con un Módulo de Separación 2695 (Milford, MA). Las columnas analíticas fueron de fase reversa Phenomenex Luna C18 5 μ 4.6 x 50 mm, de Alltech (Deerfield, IL). Un gradiente de elución se utilizó (flujo 2.5 mL/min), comenzando por lo general con 5% de acetonitrilo/95% de agua y progresando a 100% de acetonitrilo, durante un período de 10 minutos. Todos los solventes contenían ácido trifluoroacético al 0.1% (TFA). Los compuestos se detectaron por luz ultravioleta (UV) de absorción a ya sea 220 o 254 nm. Los solventes de HPLC fueron de Burdick and Jackson (Muskegan, MI), o Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

En algunos casos, se evaluó la pureza por cromatografía en capa fina (TLC) usando placas de sílica gel soportada en vidrio o plástico, tal como, por ejemplo, láminas flexibles Baker-Flex Sílica Gel 1B2-F. Los resultados de TLC se detectaron fácilmente de forma visual bajo luz ultravioleta, o empleando el vapor de yodo y otras diferentes técnicas de tinción bien conocidas.

ES 2 536 479 T3

- 5 El análisis de espectrometría de masas se realizó en los instrumentos LCMS: Sistema Waters (Acuity UPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; Columna: Acuity HSS C18 1.8 micras, 2.1 x 50 mm; gradiente 5-95 % de acetonitrilo en agua con 0.05 % de TFA, durante un periodo de 1.8 min; velocidad de flujo de 1,2 mL/min; rango de peso molecular 200-1500; voltaje del cono 20 V; temperatura de la columna 50 °C). Todas las masas se reportaron como las de los iones originales protonados.
- El análisis GCMS se realizó en un instrumento Hewlett Packard (cromatógrafo de gases HP6890 Series con un detector selectivo de masas 5973; volumen inyector: 1 L; temperatura inicial de la columna: 50 °C; temperatura final de la columna: 250 °C; tiempo de rampa: 20 minutos, velocidad de flujo de gas: 1 mL/min; columna: 5% de fenil metil siloxano, Modelo No. HP 190915-443, dimensiones: 30.0 m x 25 m x 0,25 m).
- 10 El análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó sobre algunos de los compuestos con un Varian 300 MHz NMR (Palo Alto, CA) o Varian 400 MHz MR NMR (Palo Alto, CA). La referencia espectral fue TMS o el desplazamiento químico conocido del solvente. Algunas muestras compuestas se llevaron a cabo a temperaturas elevadas (por ejemplo, 75 °C) para promover el aumento de la solubilidad de la muestra.
- Se evaluó la pureza de algunos de los compuestos por análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, AZ).
- 15 Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, MA).
- Las separaciones preparativas se llevaron a cabo utilizando un sistema Rf Combiflash (Teledyne Isco, Lincoln, NE) con cartuchos de sílica gel RediSep (Teledyne Isco, Lincoln, NE) o cartuchos de sílica gel SiliaSep (Silicycle Inc., Quebec City, Canada) o por cromatografía en columna instantánea usando como material de empaque sílica gel (malla 230-400), o por HPLC usando un Waters 2767 Sample Manager, columna de fase reversa C-18, 30X50 mm, flujo 75 mL/min. Los solventes típicos empleados para el sistema Combiflash Rf y cromatografía de columna instantánea son diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, heptano, acetona, amoniaco acuoso (o hidróxido de amonio), y trietilamina. Los solventes típicos empleados para la HPLC de fase reversa son concentraciones variables de acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0.1%.
- 25 En los ejemplos a continuación, así como en toda la aplicación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.
- Abreviaturas
- ACN: acetonitrilo
- BINAP: 2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo
- DCM: diclorometano
- 30 DIEA: diisopropiletilamina
- DIPEA: N, N-diisopropiletilamina
- DME: 1,2-dimetoxietano
- DMF: N, N-dimetilformamida
- DMSO: dimetilsulfóxido
- 35 DPPF: 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno
- eq: equivalente
- EtOAc: acetato de etilo
- EtOH: etanol
- HATU: 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato
- 40 HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

MCPBA: ácido *meta*-cloroperoxibenzoico

MeOH: metanol

NBS: N-bromosuccinimida

NMP: N-metil-2-pirrolidona

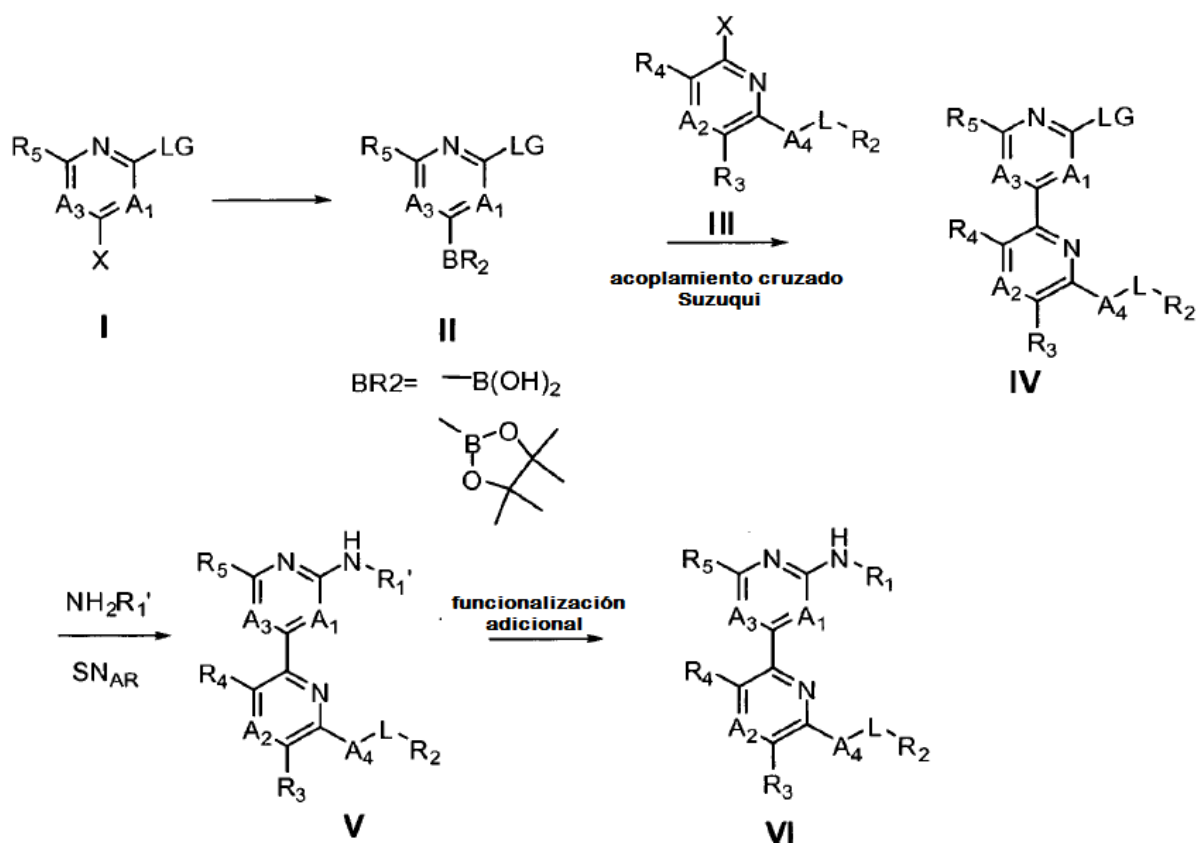
5 Rt: tiempo de retención

THF: tetrahidrofurano

Ejemplos de Síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante los esquemas detallados a continuación

Esquema 1a



10

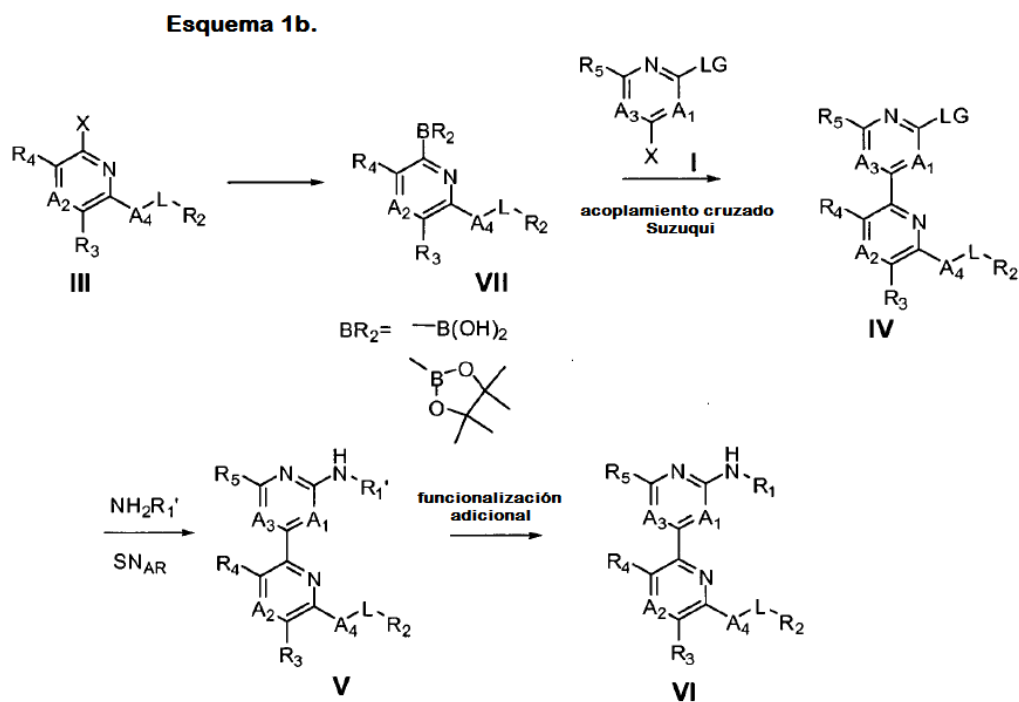
Como se muestra en el Esquema 1a, la síntesis puede comenzar con una piridina o pirimidina I funcionalizada, en la que LG es un grupo saliente tal como F, Cl, OTf, y similares. X puede ser un grupo funcional como Cl, Br, I u OTf. El compuesto I se puede convertir en el ácido borónico o éster borónico II, mediante:

15

1) Calentamiento de 30 a 120 °C del aducto de PdCl₂ (dppf) DCM, acetato de potasio, bis (pinacolato) diboro en solventes tales como THF, DMF, DME, DMA, tolueno y dioxano; y 2) En un solvente tal como THF o éter dietílico, el intercambio del anión de halógeno por adición de nBuLi o LDA seguido por la inactivación del anión con borato de triisopropilo. Tras la hidrólisis, se puede obtener un ácido borónico. La reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki entre el compuesto II y piridina o pirazina III da entonces el intermedio IV, biheteroarilo. La reacción S_NAR entre IV y una amina funcionalizada NH₂R₁' bajo condición básica (DIEA, TEA, lutidina, piridina) en un solvente tal como DMF, THF, DMSO, NMP, dioxano con calentamiento (30-130 °C) puede dar el compuesto V. Cuando R₁' no es idéntico a R₁, es necesario una manipulación funcional adicional para obtener VI. Cuando R₁' es idéntico a R₁, el compuesto V será el mismo que el compuesto VI. Alternativamente, VI se puede obtener siguiendo el Esquema 1b. En el cual la

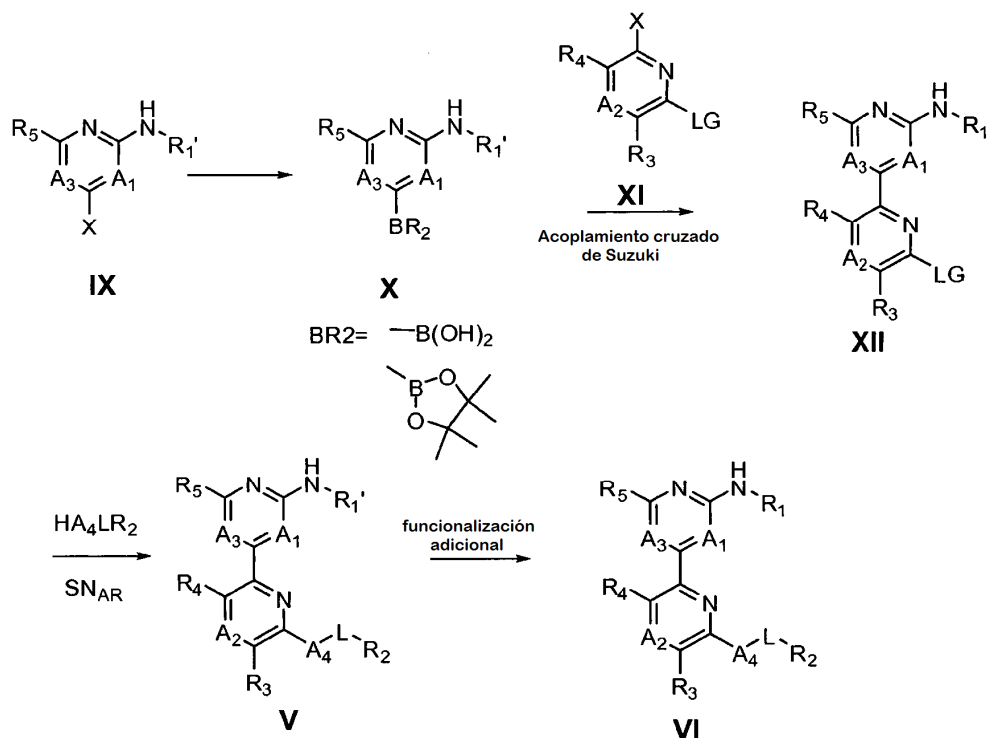
20

etapa de acoplamiento cruzado de Suzuki se lleva a cabo entre **I** y **VII**. El éster o ácido borónico **VII** se sintetiza a partir de **III** de la misma manera como se describe anteriormente.



- Otra ruta alternativa se ilustra en el Esquema 2. Como se ha descrito en el Esquema 1a, éster o ácido borónico, **X**, se puede preparar a partir de aminopiridina o aminopirimidina **IX**. La reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki entre el compuesto **X** y piridina o pirazina **XI** entonces, puede dar el intermedio **XII** bi-heteroarilo. La reacción S_NAR entre **XII** y amina funcionalizada HA₄LR₂ bajo condición básica (DIEA, TEA, lutidina, piridina) en un solvente tal como DMF, THF, DMSO, NMP, dioxano con calentamiento (30-130 °C) puede dar el compuesto **V**. Cuando R₁' no es idéntica a R₁, se necesitará una manipulación funcional adicional para obtener **VI**. Cuando R₁' es idéntico a R₁, el compuesto **V** será el mismo que el compuesto **VII**.

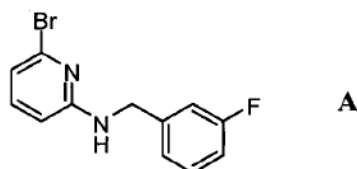
Esquema 2



Los compuestos de la presente invención, que se enumeran en la Tabla I, se prepararon siguiendo los procedimientos específicos descritos a continuación. Los procedimientos incluyen la síntesis de intermedios y el uso de estos productos intermedios para preparar los compuestos de Fórmula I.

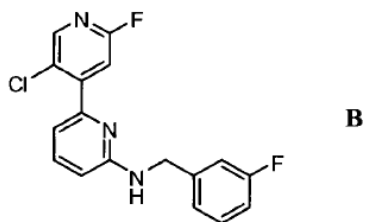
5 Síntesis de intermedios

Síntesis de 6-bromo-N-(3-fluorobencil) piridin-2-amina (Intermedio A)



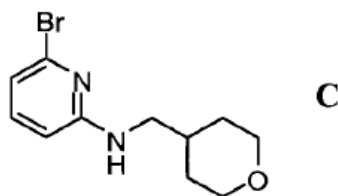
Una solución de 2,6-dibromopiridina (7.1 g, 30.0 mmol) en NMP (16 mL) se mezcló con una mezcla de (3-fluorofenil) metanamina (4.13 g, 33.0 mmol) y base de Huenig (5.76 mL, 33.0 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo argón a 115-120 °C, por cerca de 168 hr. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (250 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua (2x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró *in vacuo* para producir un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 120 g, EtOAc/hexano = 0/100 a 20/80] proporcionando la 6-bromo-N-(3-fluorobencil) piridin-2-amina (7.11 g) como un sólido de color blanco crema. LCMS (m/z): 281.1/283.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.03 min.

Síntesis de 5'-cloro-2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio B)



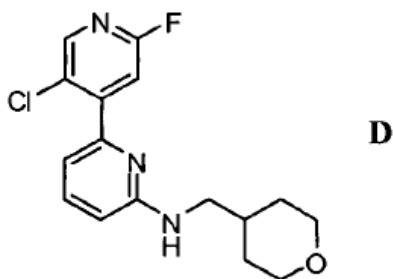
Una mezcla de 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina (A, 2.0 g, 7.11 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (2.0 g, 11.4 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.465 g, 0.569 mmol), DME (27 mL) y Na₂CO₂ 2M acuoso (9.25 mL, 18.50 mmol) se agitó a aproximadamente 100 °C, durante 3 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL) y MeOH (20 mL), se filtró, y concentró *in vacuo* para producir un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna [sílica gel, 120g, EtOAc/hexano = 0/100 a 20/80] proporcionando el 5'-cloro-2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina (1.26 g) como un sólido de color blanco crema. LCMS (m/z): 332.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.92 min.

Síntesis de 6-bromo-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (Intermedio C)



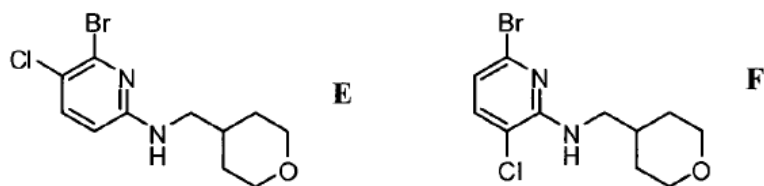
Una mezcla de 2-bromo-6-fluoropiridina (750 mg, 4.26 mmol) en DMSO (3 mL) se mezcló con (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina clorhidrato (775 mg, 5.11 mmol) y NEt₃ (1.426 mL, 10.23 mmol). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 110 °C, durante 18 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo* para producir un residuo resultante. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, EtOAc/heptano = 0/100 a 30/70]. Las fracciones puras se combinaron y concentraron *in vacuo*, proporcionando el 6-bromo-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (B1, 940 mg) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 271.0/272.9 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.81 min.

Síntesis de 5'-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio D)



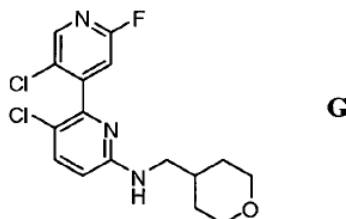
Una mezcla de 6-bromo-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (C, 271 mg, 1 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (351 mg, 2.000 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (82 mg, 0.100 mmol) en DME (4.5 mL) y Na₂CO₃ 2M (318 mg, 3.00 mmol) se calentó en un tubo sellado a aproximadamente 103 °C, por cerca de 2 hr. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (~25 mL) y MeOH (~5 mL), se filtró, y concentró *in vacuo* para producir un residuo resultante. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 12 g, EtOAc/heptano = 10/90 a 50/50]. Las fracciones se combinaron y concentraron *in vacuo* proporcionando el 5'-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (260 mg) como un aceite espeso de color amarillo. LCMS (m/z): 322.1/323.9 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.60 min.

Síntesis de 6-bromo-5-cloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (E) y 6-bromo-3-cloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (Intermedio F)



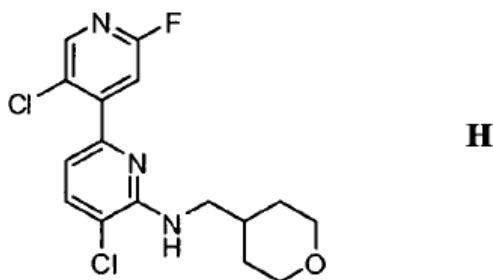
Una solución de 6-bromo-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (C, 1000 mg, 3.69 mmol) en cloroformo (15 mL) se diluyó con 1-cloropirrolidina-2,5-diona (NCS, 492 mg, 3.69 mmol). A continuación, la mezcla se calentó en un tubo sellado a aproximadamente 33 °C, por cerca de 16 hr, seguido por el calentamiento de la mezcla de reacción, por aproximadamente 24 hr a aproximadamente 37 °C, y luego durante 5 días adicionales a aproximadamente 43 °C. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con solución de hidróxido de sodio acuoso 1N y DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [ISCO, SiO₂, 80g, EtOAc/heptano = 5/95 2 min, 5/95 a 30/70 2-15 min, a 35/65 15-18 min, después 35%]. Las fracciones se combinaron y concentraron *in vacuo* produciendo la 6-bromo-3-cloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (F, 453 mg), y 6-bromo-5-cloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (E, ~500 mg). (F): LCMS (m/z): 305.0 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.01 min. (E): LCMS (m/z): 305.0 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.96 min.

Síntesis de 3,5'-dicloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio G)



Una mezcla de 6-bromo-5-cloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (E, 300 mg, 0.982 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (344 mg, 1.963 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (80 mg, 0.098 mmol) en DME (4.5 mL) y carbonato de sodio acuoso 2M (4.5 mL, 4.50 mmol), se calentó en un tubo sellado a aproximadamente 103 °C, por cerca de 16 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (~100 mL) y solución saturada acuosa de carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada acuosa de carbonato de sodio (2x), se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [ISCO, SiO₂, 25g, EtOAc/heptano = 0/100 a 25/75]. Las fracciones se combinaron y concentraron *in vacuo* proporcionando la 3,5'-dicloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (140 mg) como un líquido de color marrón claro. LCMS (m/z): 356.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.96 min.

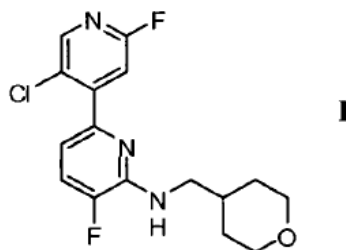
Síntesis de 5,5'-dicloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio H)



Una mezcla de 6-bromo-3-cloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (F, 200 mg, 0.654 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (230 mg, 1.309 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (53.4 mg, 0.065 mmol) en DME (3 mL) y carbonato de sodio acuoso 2M (3 mL, 6.00 mmol) se calentó en un tubo sellado a aproximadamente 103 °C, durante 16 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (~100 mL) y

solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (2x), se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [ISCO, SiO₂, 25 g, EtOAc/heptano = 0/100 a 30/70]. Las fracciones se combinaron y concentraron *in vacuo* proporcionando el 5,5'-dicloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (130 mg) como un líquido casi incoloro. LCMS (m/z): 356.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.10 min.

Síntesis de 5'-cloro-2', 5-difluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio I)



Etapa 1. Preparación de la 3,6-difluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina

Una mezcla de 2,3,6-trifluoropiridina (3 g, 22.54 mmol), (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (3.89 g, 33.8 mmol) y trietilamina (7.86 mL, 56.4 mmol) en NMP (60 mL), se calentó a aproximadamente 70 °C, por cerca de 1 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (~100 mL), salmuera (~50 mL) y agua (~50 mL). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (1x), HCl 0.3N acuoso (2x), solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1x), salmuera (1x), se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo* proporcionando la 3,6-difluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina en bruto, la cual se utilizó directamente en la siguiente reacción sin una purificación adicional. Rendimiento: 3.5 g. LCMS (m/z): 229.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.79 min.

Etapa 2. Preparación de 3-fluoro-6-metoxi-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina

A una solución de 3,6-difluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (5 g, 21.91 mmol) en MeOH (35 mL) se adicionó metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH, 15.03 mL, 65.7 mmol). La mezcla resultante se calentó en una bomba de acero a aproximadamente 135 °C, durante ~18 hr. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se recogió en agua (~250 mL) produciendo un precipitado, el cual se recolectó por filtración, y luego se lavó con agua. A continuación, el sólido se disolvió en tolueno (10 mL)/DCM (10 mL), se decantó a partir de la película de color marrón oscuro y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se secó con *alto vacío*, proporcionando la 3-fluoro-6-metoxi-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina en bruto como un aceite casi incoloro, la cual se utilizó directamente en la siguiente reacción sin una purificación adicional. Rendimiento: 4.96 g. LCMS (m/z): 241.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.87 min.

Etapa 3. Preparación de 5-fluoro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-ol

A una solución de 3-fluoro-6-metoxi-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (4.6 g, 19.14 mmol) en acetonitrilo (50 mL), se le adicionó yoduro de sodio (20.09 g, 134 mmol) y TMS-cloruro (17.13 mL, 134 mmol). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 95 °C, durante 20 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con EtOAc (80 mL) y agua (40 mL). La mezcla diluida se agitó vigorosamente por aproximadamente 30 min. La capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa de HCl 0.1N. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con cuidado (pH ~7) con solución de NaHCO₃ sólido y se extrajo con EtOAc (1x 100 mL) y DCM (2x 50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 80 g, EtOAc/heptano = 10/90, durante 2 min, EtOAc/heptano = 10/90 a 100/0, durante 23 min, a continuación EtOAc/heptano = 100/0] proporcionando el 5-fluoro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-ol como un aceite altamente viscoso que se volvió de color púrpura en reposo a temperatura ambiente. Rendimiento: 780 mg. LCMS (m/z): 227.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.42 min.

Etapa 4. Preparación del 5-fluoro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-il trifluorometanosulfonato

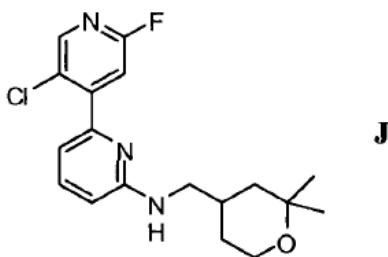
Una solución de 5-fluoro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-ol (500 mg, 2.210 mmol) y trietilamina (0.462 mL, 3.31 mmol) en DCM (20 mL) se diluyó gradualmente a aproximadamente 0°C con anhídrido

trifluorometanosulfónico (1.120 mL, 6.63 mmol). La mezcla resultante se agitó por aproximadamente 2 hr a 0 °C y se mezcló cuidadosamente con solución saturada acuosa de NaHCO₃ enfriada con hielo. La capa acuosa se separó, y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, 30 min, EtOAc/heptano=5/95 a 40/60] proporcionando el 5-fluoro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-il trifluorometanosulfonato como un aceite incoloro. Rendimiento: 743 mg. LCMS (m/z): 359.0 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.02 min.

Etapa 5. Preparación de la 5'-cloro-2',5-difluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina

Una mezcla de 5-fluoro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-il trifluorometanosulfonato (712 mg, 1.987 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (697 mg, 3.97 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (162 mg, 0.199 mmol) en DME (8 mL) y solución acuosa 2M de Na₂CO₃ (2.6 mL, 1.987 mmol) en un tubo sellado se calentó a 95 °C, durante 3 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (~100 mL) y solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica separada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x), se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, EtOAc/heptano = 0/100 a 25/75, durante 20 min] proporcionando la 5'-cloro-2',5-difluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina como un sólido de color blanco. Rendimiento: 570 mg. LCMS (m/z): 340.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.99 min.

Síntesis de (R/S)-5'-cloro-N-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio J)



Etapa 1. Preparación de tert-butil 6-bromopiridin-2-ilcarbamato

A una solución de 6-bromopiridin-2-amina (3 g, 17.34 mmol), trietilamina (3.14 mL, 22.54 mmol) y DMAP (0.424 g, 3.47 mmol) en DCM (24 mL) se le adicionó lentamente una solución de BOC-anhídrido (4.83 mL, 20.81 mmol) en DCM (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante ~24 hr. La mezcla se diluyó con agua, salmuera y EtOAc. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna proporcionando el tert-butil 6-bromopiridin-2-ilcarbamato como un sólido de color blanco. Rendimiento: 1.67 g. LCMS (m/z): 274.9 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.95 min.

Etapa 2: Preparación de (R/S)-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato

A una solución de (2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (1 g, 6.93 mmol) en DCM (5 mL) y piridina (5 mL, 61.8 mmol) se le adicionó *para*-toluenosulfonyl cloruro (1.586 g, 8.32 mmol) y DMAP (0.042 g, 0.347 mmol). La mezcla se agitó, durante 18 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica separada se lavó con HCl 0.2N acuoso (1x), HCl 1N acuoso (2x), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, EtOAc/hexano = 0/100 a 50/50; 25 min] proporcionando el (R/S)-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite incoloro. Rendimiento: 2.05 g. LCMS (m/z): 299.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.96 min.

Etapa 3: Preparación de (R/S)-tert-butil 6-bromopiridin-2-il((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato

A una mezcla de *tert*-butil 6-bromopiridin-2-ilcarbamato (686 mg, 2.51 mmol), K₂CO₃ (347 mg, 2.51 mmol), (2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato (750 mg, 2.51 mmol) en DMF (10 mL) se le adicionó cuidadosamente NaH (60 % en peso, 141 mg, 3.52 mmol) en porciones [Precaución: desarrollo de gas!]. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 45 °C, durante 4 hr. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (~50 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1x), se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, 25 min, EtOAc/heptano = 0/100 a 25/75, durante 25 min]

proporcionando el (R/S)-tert-butil 6-bromopiridin-2-il((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato como un aceite incoloro, altamente viscoso. Rendimiento: 723 mg. LCMS (m/z):344.9 {pérdida del grupo tert-Bu}/(399.0).[M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.22 min.

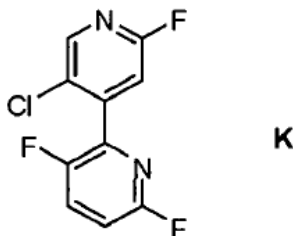
5 Etapa 4: Preparación de (R/S)-tert-butil 5'-cloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato

Una mezcla de tert-butil 6-bromopiridin-2-il((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (710 mg, 1.778 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico, aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (145 mg, 0.178 mmol) en DME (7 mL) y solución acuosa 2M de Na₂CO₃ (2.3 mL, 1.778 mmol) se calentó en un tubo sellado a aproximadamente 98 °C, durante 2 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (~100 mL) y solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica separada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x), se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, 25 min, EtOAc/heptano = 0/100 a 25/75, durante 25 min] proporcionando el (R/S)-tert-butil 5'-cloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato como un aceite incoloro, altamente viscoso. Rendimiento: 605 mg. LCMS (m/z): 394.1 {pérdida del grupo tert-Bu}/450.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.24 min.

Etapa 5. Preparación de (R/S)-5'-cloro-N-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-amina

A una solución de tert-butil 5'-cloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (950 mg, 2.111 mmol) en metanol (5 mL), se le adicionó HCl 4M/dioxano (15 mL, 494 mmol). La mezcla resultante se agitó, durante ~45 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (~50 mL) y solución saturada acuosa de NaHCO₃ (~50 mL). La capa orgánica separada se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1x), salmuera (1x), se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo* proporcionando la (R/S)-5'-cloro-N-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-amina en bruto, como un aceite incoloro, la cual se utilizó directamente en la siguiente reacción sin una purificación adicional. Rendimiento: 740 mg. LCMS (m/z): 350.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.69 min.

25 Síntesis de 5'-cloro-2',3,6-trifluoro-2,4'-bipiridina (Intermedio K)



Etapa 1. Preparación de 3,6-difluoro-2-metoxipiridina

La 2,3,6-Trifluoropiridina (17.91 ml, 188 mmol) se disolvió en MeOH anhidro (300 ml) y la mezcla resultante se puso en una atmósfera de argón. A continuación, esta mezcla se trató con una solución metanólica al 25% en peso de metóxido de sodio (43.0 ml, 188 mmol). A continuación, la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 65°C, durante 2 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró *in vacuo* para producir un residuo que luego se mezcló con salmuera (200 mL), y se extrajo con Et₂O (3 x 200 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y concentraron *in vacuo* para proporcionar 21.5 g (79% de rendimiento) de 3,6-difluoro-2-metoxipiridina en bruto como un sólido de color blanco que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

35 Etapa 2. Preparación de la 3,6-difluoro-2-hidroxipiridina

A la 3,6-difluoro-2-metoxipiridina (21.5 g, 148 mmol) en acetonitrilo (250 ml), se le adicionó yoduro de sodio (66.6 g, 445 mmol) y clorotrimetilsilano (56.8 ml, 445 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80-85 °C, durante 2.5 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (300 mL) y agua (300 mL) y se agitó vigorosamente por otra hr. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl 0.6 N acuoso (250 mL) y salmuera (250 mL) y se concentró *in vacuo* para producir una suspensión. La suspensión se filtró y se aclaró tres veces con acetonitrilo frío para producir 10.8 g del producto deseado como un sólido de color blanco. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía instantánea, sobre sílica gel (gradiente heptanos:acetato de etilo) para proporcionar un adicional de 4.2 g (77% de rendimiento combinado) de 3,6-difluoro-2-hidroxipiridina como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 132.0 [M+H]⁺; tiempo de retención = 0.47 min.

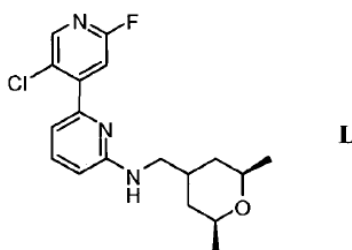
Etapa 3. Preparación del 3,6-difluoropiridin-2-il trifluorometanosulfonato

Una solución enfriada en baño de agua helada de 3,6-difluoro-2-hidroxipiridina (10.75 g, 82 mmol) y trietilamina (22.86 ml, 164 mmol) en DCM (550 ml) se mezcló con una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (16.63 ml, 98 mmol) en DCM (100 ml), durante 20 min. A continuación, la mezcla resultante se agitó, durante 2 hr a 0 °C, siguiendo el progreso de la reacción por medio de TLC (2:1 heptanos:acetato de etilo). La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (200 mL). La capa acuosa separada se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (EtOAc/heptano gradiente) para proporcionar 16.3 g (76% de rendimiento) del 3,6-difluoropiridin-2-il trifluorometanosulfonato, como un aceite de color amarillo.

10 Etapa 4. Preparación de la 5'-cloro-2',3,6-trifluoro-2,4'-bipiridina

Una mezcla de 3,6-difluoropiridin-2-il trifluorometanosulfonato (3.50 g, 13.30 mmol) y ácido 5-cloro-2-fluoropiridina-4-borónico (3.27 g, 18.62 mmol) en THF (27 ml) se desgasificó por burbujeo de gas Argón, durante 10 min. Se adicionaron carbonato de sodio acuoso (13.30 ml, 26.6 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.652 g, 0.798 mmol), y la mezcla se desgasificó, durante un adicional de 5 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a aproximadamente 100 °C, durante 2 hr en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (heptanos/acetato de etilo gradiente) para producir 2.78 g (85% de rendimiento) de 5'-cloro-2',3,6-trifluoro-2,4'-bipiridina como un sólido cristalino. LCMS (m/z): 244.9 [M+H]⁺; tiempo de retención = 0.86 min.

20 Síntesis de 5'-cloro-N-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio L)



Etapa 1. Preparación de (2R,6S)-2,6-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona

Una solución de 2,6-dimetil-4H-piran-4-ona (2g, 16.1 mmol) en 20ml de etanol se agitó durante 10% de Pd/C (0.2g) bajo hidrógeno (15 psi), durante 16 horas a temperatura ambiente. La TLC mostró dos manchas; una fue el producto deseado y la segunda fue un producto secundario en una proporción 1:1. GCMS M+ 128 para el producto, y M+ 130 para el producto secundario.

La suspensión se separó por filtración, y el filtrado se concentró para eliminar el solvente para proporcionar 2.3g de producto en bruto que contenía ~30% del producto secundario. El residuo oleoso resultante se trató con 2.3g de peryodinano de Dess-Martin en 15ml de DCM a temperatura ambiente, durante 16 horas. La GCMS mostró que la oxidación se completó, la formación del producto deseado se confirmó por GCMS a M+ 128. Se adicionaron ~3ml Na₂CO₃ a la suspensión y la mezcla resultante se agitó, durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación se adicionaron 20ml solución saturada de bicarbonato de sodio, y la nueva mezcla se agitó, durante otra hora. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó y filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante ISCO eluyendo con 10% de acetato de etilo en heptano para producir 600 mg del producto deseado. GCMS: M=128. RMNH: 1.5ppm (6H), 2.3ppm (4H), 3.75ppm (2H).

Etapa 2. Preparación de (2R,6S,E)-4-(metoximetileno)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran

A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenil fosfina (1.5g, 4.45 mmol) en 8ml de THF a -10°C, se le adicionaron gota a gota 4.45ml de solución 1.0M/THF de sodio bis(trimetilsilil) amida. La mezcla de reacción resultante se agitó, durante 1 hora, seguido por la adición de una solución de (2R,6S)-2,6-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (380mg, 2.96 mmol) en 2ml de THF. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó por un adicional de 3 horas. GCMS mostró la formación del producto deseado a M+156, como componente principal. La mezcla de reacción se inactivó con 15ml de agua, y se extrajo con éter dietílico (2x30ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y concentró. El residuo resultante se purificó mediante ISCO eluyendo con 10% de acetato de etilo en heptano para producir 240 mg del producto deseado como un aceite incoloro, GCMS

mostró M=156. RMNH: 5.9ppm (1H), 3.45ppm (3H), 3.25ppm (2H), 2.45ppm (1H), 1.85ppm (1H), 1.6ppm (1H), 1.38ppm (1H), 1.1ppm (6H).

Etapa 3. Preparación de (2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehido

5 Una mezcla de (2R,6S,E)-4-(metoximetileno)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran (240mg, 1.53 mmol) y ácido fórmico al 88% (1.5ml, 34.4 mmol) en agua, se calentó en un baño de aceite en atmósfera de Argón a aproximadamente 90°C, durante 1 hora. GCMS indicó que la reacción se completó bajo la condición. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se neutralizó con NaOH 6N a un pH=6, y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó y se concentró a sequedad para producir 120 mg del producto deseado como un aceite de color amarillo. GCMS M=142. RMNH mostró 9.51 ppm (s, 1H, CHO).

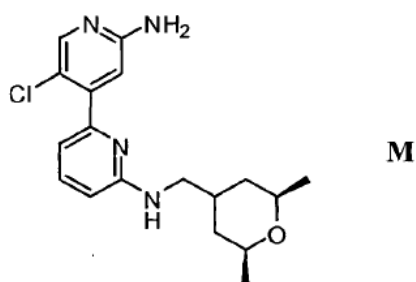
10 Etapa 4. Preparación de 6-bromo-N-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il) metil) piridin-2-amina

15 La mezcla de (2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehido (120mg, 0.84 mmol) y 6-bromo-2-aminopiridina (219mg, 1.26 mmol) en 5ml de DCM se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 40 min. A esta solución se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (268mg, 1.26 mmol), seguido por la adición de 0.01ml de ácido acético. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 40 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para producir un residuo, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, se secó, y concentró. El residuo resultante se purificó mediante ISCO eluyendo con 10% a 20% de acetato de etilo en heptano para producir 110 mg del producto deseado como un aceite incoloro. LCMS (m/z): 299/301 (MH+), tiempo de retención = 1.01 min.

20 Etapa 5. Preparación de la 5'-cloro-N-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-amina

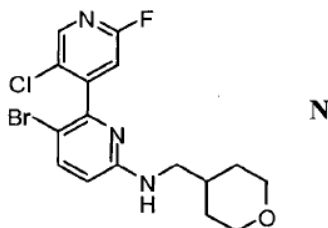
25 Una mezcla de 6-bromo-N-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil) piridin-2-amina (110 mg, 0.36 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoro-piridina-4-borónico (193 mg, 1.10 mmol), 0.55 ml de solución saturada acuosa 2.0M de carbonato de sodio en 2 ml de DME se purgó con Argón, durante 3 min, se adicionó PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (30 mg, 0.037 mmol) a esta purga. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 95°C en un baño de aceite, durante 3.5 horas. La formación del producto deseado se confirmó por LCMS: MH+ 350, 0.70 min. La mezcla de reacción precedente se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante ISCO eluyendo con 10% de acetato de etilo en heptano para proporcionar 90mg del producto deseado como un aceite incoloro. LCMS (m/z): 350 (MH+), tiempo de retención = 0.70 min.

30 Síntesis de 5'-cloro-N6-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (Intermedio M)



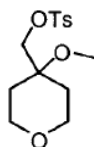
35 Una mezcla de 5'-cloro-N-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-amina (60mg, 0.17 mmol), y 3.0ml de solución acuosa al 28% de hidróxido de amonio se calentó a aproximadamente 130°C en un baño de aceite, durante 17 horas. La formación del compuesto M de la Reacción, se confirmó por los datos de LCMS/LC. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 50 mg del producto deseado. LCMS (m/z): 347 (MH+), tiempo de retención = 0.53 min.

Síntesis de 3-bromo-5'-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio N)



5 Una mezcla de 5'-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (516 mg, 1.60 mmol) y N-bromosuccinimida (286 mg, 1.60 mmol) en acetonitrilo (12 mL) se agitó a 90°C, durante 3 hr en un recipiente sellado. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (gradiente heptanos/acetato de etilo) para producir 608 mg del producto deseado. LCMS (m/z): 402.0 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.03 min.

Síntesis del intermedio (4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il) metilo 4-metilbencenosulfonato (Intermedio O)



10

Etapa 1. Síntesis de 1,6-dioxaspiro[2.5]octano

15 A una solución clara de yoduro de trimetilsulfonio (3.27 g, 16 mmol) en 20 ml de DMSO, se le adicionó dihidro-2Hpiran-4(3H)-ona (1.0g, 10 mmol) con agitación. A esta mezcla, bajo nitrógeno, luego se le adicionó lentamente KOtBu (1.68g, 15 mmol) en 15 ml de DMSO. A continuación, la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó lentamente agua (50ml) a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3x20ml). Las capas de éter se combinaron, se secaron y concentraron *in vacuo* para producir 650 mg del producto en bruto. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.44 - 1.62 (m, 2 H) 1.76 - 1.98 (m, 2 H) 2.70 (s, 2 H) 3.70 -3.98 (m, 4 H).

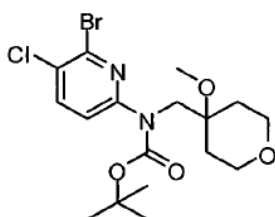
Etapa 2. Síntesis de (4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il) metanol

20 A una solución de 1,6-dioxaspiro[2.5]octano (600 mg, 5.26mmol) en metanol (10 ml) a 0 °C (agua congelada) bajo nitrógeno, se le adicionó ácido canforsulfónico (50 mg, 0.21mmol) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 0 °C, durante 2 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. Se obtuvo el producto deseado como un aceite de color amarillo claro (707 mg).

25 Etapa 3. A una solución de (4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il) metanol (300 mg, 2.05 mmol) en piridina (4 ml) a temperatura ambiente se le adicionó cloruro de toluenosulfónico (430 mg, 2.25 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a aproximadamente 25 °C. La mezcla agitada se concentró y el residuo sólido se disolvió en DCM y purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 12 g, eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en heptano para producir el compuesto deseado "O" como un sólido de color amarillo claro (360 mg). ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.45 - 1.63 (m, 2 H) 1.61 - 1.79 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H) 3.53 - 3.75 (m, 4 H) 3.93 (s, 2 H), 7.36 (d, *J*= 8.20 Hz, 2 H) 7.81 (d, *J*= 8.20 Hz, 2 H).

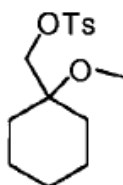
30

Síntesis de tert-butil 6-bromo-5-cloropiridin-2-il((4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (Intermedio P)



5 A una solución agitada de tert-butil 6-bromo-5-cloropiridin-2-ilcarbamato (140 mg, 0.455 mmol) en DMF (2 ml) bajo nitrógeno se le adicionó NaH (60%, 30 mg, 0.774 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante una hora. Luego se adicionó una solución de (4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato (intermedio O, 164 mg, 0.546 mmol) en DMF (1.5ml) a la mezcla precedente. A continuación, la mezcla resultante se agitó durante la noche a aproximadamente 85 °C. La mezcla agitada se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó con agua (20 ml x3) y se secó. Después de la concentración, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 12g, eluyendo con 5-20% de acetato de etilo en hexano para producir el compuesto deseado "P" como un aceite viscoso (92 mg), que se solidifica en reposo durante la noche. LCMS (m/z): 437.0 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.158 min.

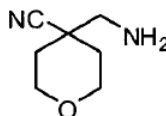
10 Síntesis de (1-metoxiciclohexil)metil 4-metilbencenosulfonato (Intermedio Q)



Este compuesto se sintetizó a partir de la ciclohexanona siguiendo el procedimiento descrito para (4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato (**Intermedio O**).

LCMS (m/z): 299.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.055 min.

15 Síntesis de 4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (Intermedio R)

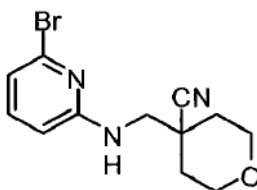


Etapa 1. Síntesis de dihidro-2H-piran-4,4(3H)-dicarbonitrilo

20 Una mezcla de malononitrilo (0.991 g, 15 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (3.83 g, 16.50 mmol) y DBU (4.97 ml, 33.0 mmol) en DMF (6 ml) se calentó a aproximadamente 85 °C, durante 3 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró *in vacuo*, el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y se secó durante la noche con alto vacío, para dar el producto deseado como un sólido de color marrón claro (1.65 g). GC-MS: 136 [M]; Tiempo de retención = 5.76 min. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.14-2.32 (m, 4 H) 3.77-3.96 (m, 4 H).

25 Etapa 2. Una mezcla de dihidro-2H-piran-4,4(3H)-dicarbonitrilo (450 mg, 3.31 mmol) <clave autotexto="0BD391A6" nombre="[Reactivos]" índice="1" campo="Reactivos" tipo="campo" longitud="34"/> y borohidruro de sodio (375 mg, 9.92 mmol) <clave autotexto="0BD391A7" nombre="[Reactivos]" índice="2" campo="Reactivos" tipo="campo" longitud="38"/> en EtOH (15 ml) <clave autotexto="0BD391A8" nombre="[Solventes]" índice="1" campo="Solventes" tipo="campo" longitud="12"/> se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó. La concentración *in vacuo* proporcionó 388 mg del producto en bruto que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 141.0 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.18 min.

30 Síntesis de 4-((6-bromopiridin-2-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (Intermedio S)



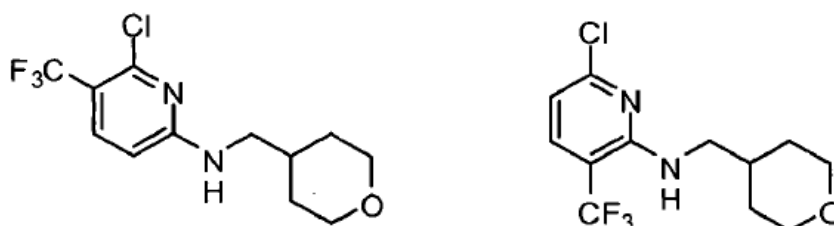
35 A la 2-bromo-6-fluoropiridina (400 mg, 2.273 mmol) en DMSO (4 ml) a temperatura ambiente se le adicionó secuencialmente 4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (Intermedio R, 382 mg, 2.73 mmol) y trietilamina

(0.792 ml, 5.68 mmol). La mezcla de color marrón claro resultante se calentó a 110 °C, en una bomba de vidrio sellada, durante 18 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo* para producir 890 mg de un líquido de color marrón claro. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 12g, eluyendo con 5%-20% de acetato de etilo en hexano para proveer 410 mg (60.9 %) del producto deseado "S". LCMS (m/z): 297.9 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.823 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.67-1.96 (m, 4H), 3.59-3.78 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 4.82 (t, J=6.65Hz, 1H), 6.39 (d, J=8.22, 1H), 6.72-6.84 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 1H).

- 5 mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 12g, eluyendo con 5%-20% de acetato de etilo en hexano para proveer 410 mg (60.9 %) del producto deseado "S". LCMS (m/z): 297.9 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.823 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.67-1.96 (m, 4H), 3.59-3.78 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 4.82 (t, J=6.65Hz, 1H), 6.39 (d, J=8.22, 1H), 6.72-6.84 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 1H).
- 10 Síntesis de 5'-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio T) y 5'-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio U).



Etapa 1. Síntesis de 6-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina y 6-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



- 15 A una solución de 2,6-dicloro-3-(trifluorometil)piridina (320 mg, 1.482 mmol) en DMSO (1.5ml) a temperatura ambiente, se le adicionó (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (188 mg, 1.630 mmol) y trietilamina (0.207 ml, 1.482 mmol). La mezcla de color marrón claro resultante se calentó a aproximadamente 120 °C, en una bomba de vidrio sellada por aproximadamente 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20mL), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró
- 20 *in vacuo* para producir 502 mg de un líquido de color marrón claro en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna (5 a 50% de acetato de etilo en heptano), para producir los productos deseados.

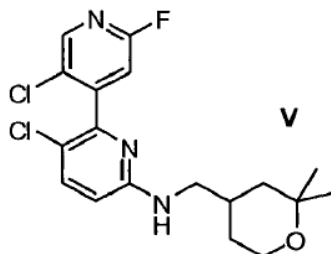
6-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina: 340 mg, 78 %; LCMS (m/z): 295.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.971 min; y 6-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina: 80 mg, 18 %. LCMS (m/z): 295.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.033 min.

- 25 Etapa 2a. Una mezcla de 6-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (100 mg, 0.339 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (89 mg, 0.509 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (27.7 mg, 0.034 mmol), DME (1.5 mL) y Na₂CO₃ 2M acuoso (0.5 mL, 1 mmol) se agitó en un recipiente de vidrio sellado a aproximadamente 100 °C, por cerca de 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL) y MeOH (20 mL), se filtró y concentró *in vacuo*. El material resultante en bruto se purificó mediante
- 30 cromatografía de columna [sílica gel, 12g, EtOAc/hexano = 5/100 a 50/50] para producir la 5'-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-6-amina (**Intermedio T**, 102 mg, 77 %). LCMS (m/z): 390.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.12 min.

Etapa 2b. El **Intermedio U** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la 5'-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-6-amina

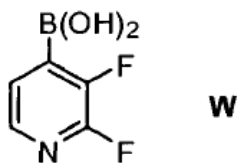
LCMS (m/z): 390.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.01 min.

Síntesis de 3,5'-dicloro-N-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio V)



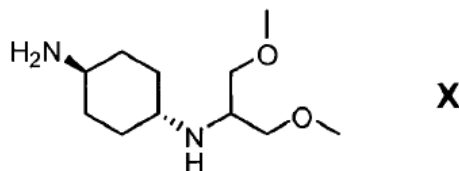
- 5 Etapa 1. Se disolvieron la 6-bromo-2-aminopiridina (15 g, 87 mmol) y TEA (13.3 mL, 95 mmol) en 173 mL de DCM. A continuación se disolvió BOC-anhídrido (20.8 g, 95 mmol) en 100 mL de DCM y se adicionó durante 10 min utilizando una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 72 hr. Los solventes se evaporaron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en sílica gel (heptano:EtOAc 1:0 a 7:3) para proporcionar el producto como un sólido incoloro (23.0 g, 97%). LCMS (m/z): 272.8/274.8 (M+H), tiempo de retención = 0.97 min.
- 10 Etapa 2. El tert-butil 6-bromopiridin-2-ilcarbamato (23.0 g, 84 mmol) se mezcló con acetonitrilo, (CH₃CN, 281 mL), y NCS (11.24 g, 84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 85°C, durante 3 horas, y luego se adicionó un adicional de 5.5 g de NCS. El calentamiento se continuó a aproximadamente 85°C, durante otras 3 horas, seguido por la adición de 5.5 g de NCS. Todos los materiales iniciales se consumieron después de aproximadamente 1 hora. Se adicionó salmuera (50 mL) y el acetonitrilo se evaporó con vacío. La solución acuosa residual se extrajo tres veces con EtOAc. Todas las capas de EtOAc se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado y se concentró con vacío. El residuo resultante se purificó sobre sílica gel, eluyendo con EtOAc al 3% en heptano para proveer el producto como un sólido incoloro (14.6 g, 56.3%). LCMS (m/z): 306.9/308.9/310.9 (M+H), tiempo de retención = 1.14 min.
- 15 Etapa 3. Una solución de tert-butil 6-bromo-5-cloropiridin-2-ilcarbamato (2.32 g, 7.54 mmol) en DMF (25 mL) se mezcló con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 513 mg, 12.8 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó, durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó (2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato (3.15 g, 10.56 mmol), disuelto en 5 mL de DMF y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 25 °C, durante 3 horas. La mezcla de la mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa de EtOAc se lavó dos veces con agua. A continuación, la capa de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado y se concentró con vacío. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía en sílica gel (0 a 30% de EtOAc en heptano) para dar el producto como un sólido incoloro (2.16 g, 66%). LCMS (m/z): 432.9/434.9/436.9 (M+H), tiempo de retención = 1.28 min.
- 20 Etapa 4. Una mezcla de tert-butil 6-bromo-5-cloropiridin-2-il((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (1.86 g, 4.29 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (1.50 g, 8.58 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)*DCM (350 mg, 0.429 mmol), DME (15.6 mL) y solución acuosa 2M de carbonato de sodio (5.4 mL) se combinaron en una bomba de vidrio. La bomba se selló y calentó a aproximadamente 98°C, durante 2 horas. La mezcla de la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con EtOAc. La mezcla diluida se lavó tres veces con solución saturada acuosa de NaHCO₃, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado y se concentró con vacío. La purificación se hizo utilizando cromatografía en sílica gel (15% de EtOAc en heptano) para dar el producto como un sólido incoloro (1.5 g, 72%). LCMS (m/z): 484.2/486.1 (M+H), tiempo de retención = 1.33 min.
- 25 Etapa 5. tert-butil 3,5'-dicloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (8 mg, 0.017 mmol), DCM (1 mL) y TFA (0.1 mL, 1.3 mmol) se combinaron en un vial con tapa rosca de 4 mL. El vial se tapó y la mezcla de la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora. El solvente se evaporó con vacío y el material residual se convirtió en la base libre utilizando bicarbonato de sodio. (5.8 mg, 91%). LCMS (m/z): 3484.2/386.1/388.2 (M+H), tiempo de retención = 1.07 min.

Síntesis del ácido 2,3-difluoropiridin-4-ilborónico (Intermedio W)



Una mezcla de THF y hexanos (6mL, 1:1 v:v), y diisopropil amina (0.681 mL, 4.78 mmol) se enfrió a -78 °C. Se
 5 adició BuLi (2.5 M en hexanos, 2.00 mL, 5.00 mmol) a la mezcla fría, seguido por la adición de 2,3-difluoropiridina
 después de aproximadamente 15 minutos. La mezcla se agitó, durante 1 hora a -78 °C antes de ser transferida a
 una solución de 3 mL de THF de borato de triisopropilo (1.11 mL, 4.78 mmol) a -78 °C, a través de una cánula. La
 10 solución resultante se agitó a -78 °C, durante 1 hora, se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y a
 continuación se inactivó con solución 2 M de NaOH (20 mL). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se lavó
 una vez con éter. A continuación, la fase acuosa se acidificó con HCl a pH 5 y se extrajo tres veces con EtOAc. Las
 15 capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, para dar el producto como un
 sólido de color amarillo claro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (m/z): 159.9 (M+H), tiempo
 de retención = 0.35 min.

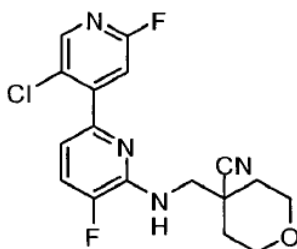
Síntesis de trans-N1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (Intermedio X)



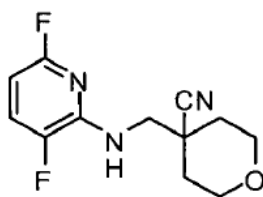
Etapa 1. A NaH (0.366 g, 9.16 mmol) en THF (12 mL) a 0 °C, se le adició una solución de 1,3-dimetoxi-2-propanol
 15 (1 g, 8.32 mmol) en THF (8 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó, durante 0.5 horas. A esta
 se le adició cloruro de tosilo (1.587 g, 8.32 mmol) en una porción. A continuación, la mezcla turbia de color blanco
 resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 16 horas. LC/MS mostró la conversión completa al 1,3-
 20 dimetoxipropan-2-il 4-metilbencenosulfonato. La mezcla de la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con
 EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se
 concentraron *in vacuo* para producir 2 g de un aceite incoloro. La mezcla en bruto se purificó por el sistema Analogix
 (columna de sílica gel 80 g, gradiente: 0 min, 100% de n-heptano; 5-12 min, 20% de EtOAc en Heptano; 12-15 min,
 30% de EtOAc en Heptano y mantener hasta 30 min). Las fracciones puras se combinaron y concentraron *in vacuo*
 para producir 1.25 g del producto tosilo 1,3-dimetoxipropan-2-il 4-metilbencenosulfonato como un aceite incoloro,
 que se solidifica en reposo.

Etapa 2. Al tosilo obtenido en la Etapa 1 (0.8g, 2.92 mmol) en DMSO (8 ml), se le adició 1,4-trans-ciclohexano
 25 diamina (0.999 g, 8.75 mmol). La mezcla de color marrón resultante se calentó en un vial tapado a aproximadamente
 95 °C, con agitación, durante 2 horas. La mezcla de la mezcla de reacción se vertió en HCl al 10% en agua (10 mL)
 a 0 °C (cubitos de hielo en HCl) y se extrajo con DCM (1x20 mL). La fase acuosa (rosa claro) se basificó con NaOH
 6N a un pH > 12 y se extrajo con DCM (2x20mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de
 30 sodio y se concentraron *in vacuo* para producir el compuesto "X" como un líquido de color púrpura. LC/MS mostró
 que contenía el producto deseado (M+1=217, Rt=0.32min, sin absorción UV a una longitud de onda de 214nm). Este
 se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Síntesis de 4-((5'-cloro-2',5-difluoro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (Intermedio AA)

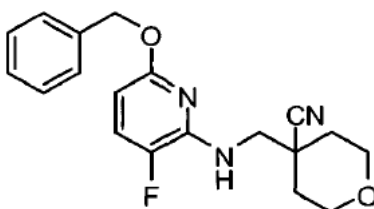


Etapa 1: Síntesis del 4-((3,6-difluoropiridin-2-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo



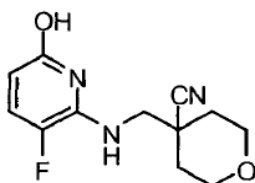
5 A la 2,3,6-trifluoropiridina (0.6g, 4.5 mmol) en DMSO (5 ml) a temperatura ambiente, se le adicionó 4-
 (aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (Intermedio R, 1.01g, 7.23 mmol) y trietilamina (1.57 ml, 11.24 mmol)
 10 secuencialmente. La mezcla de color marrón claro se calentó a 105 °C, en una bomba de vidrio sellada, durante 18
 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (40 ml), se lavó con
 solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo* para proporcionar
 un líquido de color marrón claro. Este material en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando
 una columna de 12 g, eluyendo con 5%-20% de acetato de etilo en hexano para proveer 550 mg (48.2 % de
 10 rendimiento) del producto deseado. LCMS (m/z): 254.1 [M+H]⁺; tiempo de retención = 0.743 min. ¹H RMN (400 MHz,
 CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.69 - 1.95 (m, 4 H) 3.60 - 3.82 (m, 4 H) 4.00 (ddd, J=12.13, 4.30, 1.96 Hz, 2 H) 5.02 (br.
 S., 1 H) 6.12 (td, J=5.58, 2.54 Hz, 1H) 7.19 - 7.33 (m, 1 H).

Etapa 2: Síntesis de 4-((6-(benciloxi)-3-fluoropiridin-2-il-amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



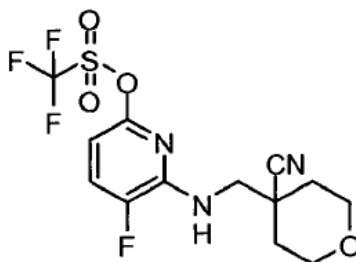
15 Se disolvió alcohol bencílico (352 mg, 3.26 mmol) en DMF anhidro (2 ml) y se coloca en atmósfera de argón. A
 continuación, este se trató con una dispersión al 60% en aceite de HIDRURO DE SODIO (78.7 mg, 3.26 mmol). A
 continuación, esta suspensión resultante se agita a temperatura ambiente, durante 15 min. En este momento se
 trató con una solución de 4-((3,6-difluoropiridin-2-il-amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (275 mg, 1.09 mmol)
 20 disuelto en DMF anhidro (2 ml). Una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a 90°C, durante 5 horas. La
 reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación se vertió en salmuera (20 ml). Esta se extrajo con
 EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (3 x 10 ml) seguido por salmuera (1 x 10 ml). La
 capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el material en bruto
 que se purificó utilizando ISCO y una columna de 12 g de SiO₂. Se eluye utilizando 100 hexanos a 30 EtOAc/70
 hexanos, durante 20 min. Se obtuvieron 245 mg (66% de rendimiento) del producto deseado como un líquido
 viscoso LCMS (m/z): 342.1 [M+H]⁺; tiempo de retención = 1.017 min.

25 Etapa 3: Síntesis del 4-((3-fluoro-6-hidroxipiridin-2-il-amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



30 Una mezcla de 4-((6-(benciloxi)-3-fluoropiridin-2-il-amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (200 mg, 0.586
 mmol), FORMIATO DE AMONIO (111.3 mg, 1.758 mmol) y Pd-C (10%, humedad, 25mg) en metanol (4 ml) se agitó
 a 70 °C, durante 45 min y se enfrió. A continuación, la mezcla se filtró para eliminar Pd-C y los inorgánicos, el filtrado
 luego se concentró y se secó adicionalmente a través de alto vacío para proveer 141 mg (96% de rendimiento) del
 producto en bruto como un sólido de color rosa claro. LCMS (m/z): 252.1 [M+H]⁺; tiempo de retención = 0.540 min.

Etapa 4: Síntesis 6-((4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il) metil)-amino-5-fluoropiridin-2-il trifluorometanosulfonato

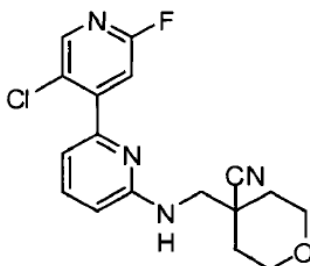


5 A una solución de 5-fluoro-6-((4-ciano-tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-ol (141 mg, 0.562 mmol) y TEA (0.782 ml, 5.60 mmol) en DCM (6 ml), se le adicionó lentamente a 0 °C anhídrido trifluorometanosulfónico (0.142 ml, 0.842 mmol). La mezcla se agitó, durante 2 horas a 0 °C y una hora a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en solución saturada acuosa de NaHCO₃ enfriada con hielo. La capa acuosa separada se extrajo con DCM (2x10ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna [ISCO, SiO₂, 12g, 15 min, EtOAc/heptano = 5/95, durante 2 min, a continuación EtOAc/heptano = 5/95 a 40/60, durante 2min-17min]. Las fracciones puras se combinaron y concentraron *in vacuo* para proporcionar un aceite incoloro (200 mg, 0.522 mmol, 93 % de rendimiento) como el producto deseado. LCMS (m/z): 384.0 [M+H]⁺; Rt = 0.946 min.

Etapa 5: Síntesis del 4-((5'-cloro-2',5-difluoro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (Intermedio AA)

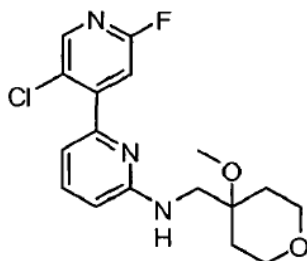
15 Una mezcla de 5-fluoro-6-((4-ciano-tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino) piridin-2-il trifluorometanosulfonato (200 mg, 0.522 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (183.2 mg, 1.044 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (85.1 mg, 0.104 mmol), y CARBONATO DE SODIO (221.6 mg, 2.08 mmol, en 1 ml de agua) en DME (3 ml) se desgasificó y calentó a 110 °C, durante 20 min en un vial de microondas sellado, se enfrió. La capa superior de la mezcla se separó, la parte inferior se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron y concentraron para proveer el producto en bruto, que se purificó mediante ISCO (10 a 50% de acetato de etilo en heptano, 20 min) para proveer 150 mg (79% de rendimiento) del producto deseado como un sólido de color blanco crema. LCMS (m/z): 365.1 [M+H]⁺; tiempo de retención = 0.929 min.

Síntesis de 4-((5'-cloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (Intermedio AB)

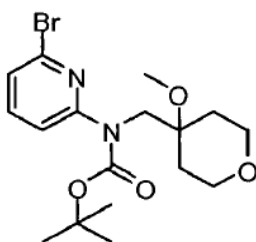


25 Una mezcla de 4-((6-bromopiridin-2-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (Intermedio S, 410 mg, 1.384 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (362.2mg, 2.07 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (113 mg, 0.14 mmol), DME (5 ml) y Na₂CO₃ 2M acuoso (1.75 ml, 3.5 mmol) se selló y agitó a 110 °C, durante 20 min utilizando un reactor de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se extrajo con EtOAc (35 ml), se filtró y concentró *in vacuo*. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna [sílica gel, 24g, EtOAc/hexano = 5/100 a 50/50] para proveer el 4-((5'-cloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (360 mg, 75 % de rendimiento). LCMS (m/z): 347 [M+H]⁺; tiempo de retención = 0.814 min.

30 Síntesis de la 5'-cloro-2'-fluoro-N-((4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio AC)



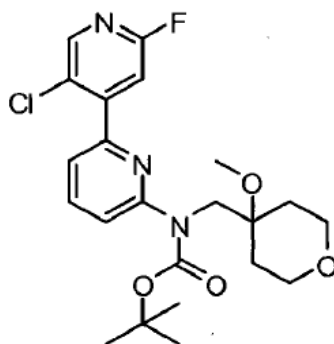
Etapa 1: Síntesis del tert-butil 6-bromopiridin-2-il((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil) carbamato



5 A una solución de tert-butil 6-bromo-piridin-2-ilcarbamato (136mg, 0.50mmol) en DMF (2ml), bajo nitrógeno se
 10 adicionó NaH (60%, 40mg, 1.0 mmol) bajo agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante
 una hora. A continuación, se adicionó una solución de (4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil 4-
 metilbencenosulfonato (Intermedio O, 152 mg, 0.506 mmol) en DMF (1.5ml). A continuación, la mezcla resultante se
 15 agitó a 85 °C, por cerca de 18 horas. La mezcla se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó con agua (20 ml x3)
 y se secó con sulfato de sodio. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en sílica
 gel utilizando una columna de 12g, eluyendo con 5-20% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el
 compuesto base deseado como un aceite viscoso (92 mg, 46% de rendimiento), que se solidifica en reposo durante
 la noche. La mezcla se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó con agua (20 ml x3) y se secó con sulfato de
 sodio. Después de la concentración el residuo se purificó por cromatografía en sílica gel utilizando una columna de
 12 g, eluyendo con 5-20% acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título deseado como un aceite
 viscoso (92 mg, rendimiento del 46%), que solidificó al reposar durante la noche.

LCMS (m/z): 403.1 [M+H]⁺; Rt = 1.026 min.

Etapa 2: Síntesis del tert-butil 5'-cloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato



20 Una mezcla de tert-butil 6-bromo-piridin-2-il((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (50 mg, 0.125 mmol),
 ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (43.7mg, 0.249 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (15.2 mg, 0.019
 mmol), DME (1.5 MI) y Na₂CO₃ 2M acuoso (0.25 MI, 0.5 mmol) se selló y agitó a 100 °C, durante 3 horas. Después
 de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc (15 MI), se filtró y concentró *in vacuo*. El material
 en bruto se purificó mediante cromatografía de columna [sílica gel, 12g, EtOAc/hexano = 5/100 a 50/50] para proveer
 25 el tertbutil 5'-cloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (32 mg, 57 % de
 rendimiento). LCMS (m/z): 452.2 [M+H]⁺; tiempo de retención = 1.068 min.

Etapa 3: Síntesis de la 5'-cloro-2'-fluoro-N-((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio AC)

Una solución de tert-butil 5'-cloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (32 mg, 0.071 mmol) y ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO (0.982 ml, 12.75 mmol) en DCM (2ml) se agitó a temperatura ambiente, durante 40 min. A continuación, la mezcla se concentró para proveer 22 mg del material en bruto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (m/z): 352.2 [M+H]⁺; Rt = 0.634 min.

5 Los siguientes ejemplos se proveen con fines de comparación:

Ejemplo 2 (Compuesto 2)

Ejemplo 3 (Compuesto 3)

Ejemplo 10 (Compuesto 10)

Ejemplo 11 (Compuesto 11)

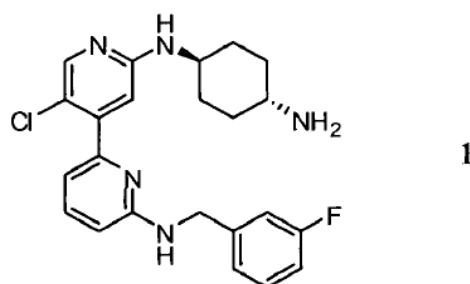
10 **Ejemplo 76 (Compuesto 216)**

Ejemplo 82 (Compuesto 265)

Y los compuestos indicados como tales en la Tabla 1.

Ejemplo 1a (Compuesto 1)

N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



15

Etapa 1. Preparación de la *trans*-N1-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

Una mezcla de la mezcla de reacción 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (1000 mg, 3.88 mmol), DMSO (7 ml), y *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (2661 mg, 23.31 mmol) se agitó a aproximadamente 85 °C, durante 2 horas, seguido por LCMS. A continuación, la mezcla de la mezcla de reacción en bruto se mezcló con 5 ml de DMSO, se filtró y purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 1.17 gramos del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 352.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.50 min.

20

Etapa 2. Preparación de la *trans*-N1-(5'-cloro-6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)ciclohexano-1,4-diamina

Una mezcla de la mezcla de reacción *trans*-N1-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (de la Etapa 1 anterior, 300 mg, 0.853 mmol), 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (285 mg, 1.280 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (84 mg, 0.102 mmol), DME (4 ml), Etanol (1 ml), y carbonato de sodio 2M (1.706 ml, 3.41 mmol), se agitó a aproximadamente 90 °C hasta su terminación, mediante LCMS. La mezcla de la mezcla de reacción se enfrió, a continuación se diluyó con 25 ml de acetato de etilo y 10 ml de metanol, se filtró, y concentró para producir un sólido en bruto. El sólido en bruto se disolvió en DMSO, se filtró y purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, 200 mg del compuesto base se obtuvieron como una sal de TFA. LCMS (m/z): 321.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.48 min.

25

30

Etapa 3. Preparación de la N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

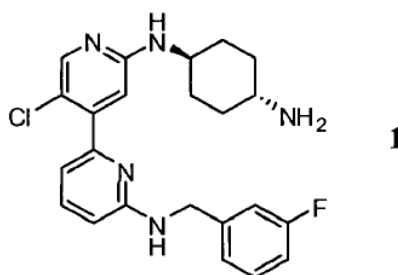
A la *trans*-N1-(5'-cloro-6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)ciclohexano-1,4-diamina (de la Etapa 2 anterior, 200 mg, 0.623 mmol), se le adicionó DMSO (2 ml) y (3-fluorofenil)metanamina (351 mg, 2.81 mmol). La mezcla de la mezcla de reacción en bruto se agitó a 115 °C hasta que se termina, según se indica por LCMS. El exceso de amina se eliminó bajo presión reducida. El residuo en bruto resultante se disolvió en 2 ml de DMSO, se filtró, se purificó mediante LC preparativa y se liofilizó para producir una sal de TFA. La sal de TFA fue de base libre utilizando 200 ml de acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado 35 ml (1x), agua (2x), salmuera saturada (1x), se secó sobre

35

sulfato de sodio, se filtró y concentró para producir un sólido. El sólido se disolvió en (ACN/agua 1:1), se filtró, y se liofilizó para producir 80 mg del compuesto base como base libre. LCMS (m/z): 426.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.61 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25 °C) 1.21 - 1.40 (m, 4 H) 1.89 - 2.00 (m, 2 H) 2.07 (d, J=10.56 Hz, 2 H) 2.69 - 2.79 (m, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 6.53 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 6.80 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 1 H) 7.09 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 7.14 - 7.20 (m, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 1 H) 7.48 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1H)

Ejemplo 1b (Compuesto 1)

N^{2'}-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N⁶-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



10 Etapa 1. Preparación de la 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina

Una mezcla de 2,6-dibromopiridina (7.1 g, 30.0 mmol), NMP (16 ml), (3-fluorofenil)metanamina (4.13 g, 33.0 mmol) y Base de Hunig (5.76 ml, 33.0 mmol) se purgó con argón. La mezcla de la mezcla de reacción en bruto se agitó a 115-120 °C, por cerca de 168 horas. Se utilizó LC/MS para monitorear la reacción. A continuación, la mezcla en bruto se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación, se diluyó con 250 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), agua (2x), solución saturada salina (1x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró bajo presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 120 g, eluyendo de 0%-20% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron para producir, 7.11 gramos del compuesto base como una base libre, que se usó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 281.1/283.1(MH⁺), tiempo de retención = 1.03 min.

20 Etapa 2. Preparación de 5'-cloro-2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina

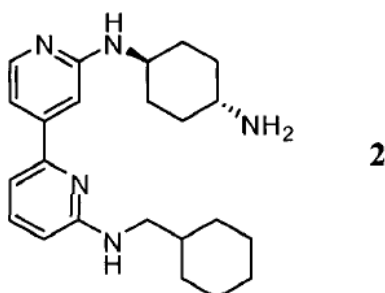
Una mezcla de la mezcla de reacción 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina (2.0 g, 7.11 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (1.996 g, 11.38 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.465 g, 0.569 mmol), DME (27 ml), y carbonato de sodio 2M (9.25 ml, 18.50 mmol) se agitó a aproximadamente 100 °C, durante 3 horas. La mezcla en bruto se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 25 ml de acetato de etilo y 20 ml de metanol, se filtró y concentró para producir el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 120 g, eluyendo de 0%-20% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, para producir 1.259 gramos del compuesto base como base libre, que se usó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 332.2 (H⁺), tiempo de retención = 0.92 min.

Etapa 3. Preparación de N^{2'}-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N⁶-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

30 A una mezcla de 5'-cloro-2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina (725 mg, 2.185 mmol) se le adicionaron DMSO (7 ml), *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (1996 mg, 17.48 mmol) y TEA (0.609 ml, 4.37 mmol), se agitó a aproximadamente 100 °C, durante 20 horas. La reacción se controló por LC/MS. La mezcla de la mezcla de reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 3 ml de DMSO, se filtró, y purificó mediante HPLC preparativa. (hay unas condiciones generales de HPLC en la sesión experimental general). Las fracciones se concentraron, se mezclaron con 500 ml de acetato de etilo, y se basificó con 120 ml de bicarbonato de sodio saturado. La capa de acetato de etilo se separó, y la capa acuosa básica se extrajo con 300 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con agua (3x), solución saturada salina (1x), se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró para producir un sólido. El sólido se disolvió en (ACN/agua 1:1) se filtró y se liofilizó para producir 755 mg del compuesto base como base libre. LCMS (m/z): 426.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.59 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25 °C) δ ppm 1.10 - 1.43 (m, 4 H) 1.90 (d, J=12.01 Hz, 2 H) 2.01 (d, J=12.01 Hz, 2 H) 2.70 - 2.84 (m, 1 H) 3.47 - 3.60 (m, 1 H) 4.48 (s, 2 H) 6.44 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.71 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 6.79 - 6.91 (m, 1 H) 7.00 (d, J=9.96 Hz, 1 H) 7.05 - 7.13 (m, 1 H) 7.15 - 7.27 (m, 1 H) 7.40 (t, J=7.77 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H)

Ejemplo 2 (Compuesto 2)

N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-N6-(ciclohexilmetil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación de la *trans*-N1-(4-bromopiridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

- 5 Una mezcla de 4-bromo-2-cloropiridina (1500 mg, 7.79 mmol), DMSO (15 ml), y *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (4450 mg, 39.0 mmol) se agitó a 100 °C hasta la formación del producto, según se indica por LCMS. La mezcla de la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y purificó mediante LC preparativa, y se liofilizó para producir 393 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 270.2/272.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.31 min.

Etapa 2. Preparación de la *trans*-N1-(6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)ciclohexano-1,4-diamina

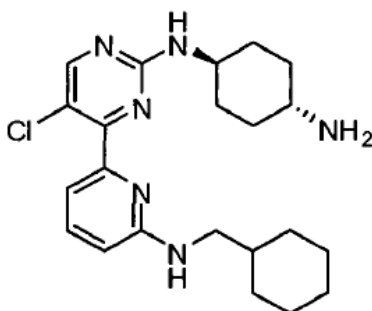
- 10 Una mezcla de la mezcla de reacción *trans*-N1-(4-bromopiridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (102 mg, 0.377 mmol), 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (80 mg, 0.359 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (29.3 mg, 0.036 mmol), DME (2 ml), Etanol (0.2 ml), y carbonato de sodio 2M (0.717 ml, 1.435 mmol) se agitó a aproximadamente 85 °C hasta su terminación, según se indica por LCMS. La mezcla en bruto se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de acetato de etilo y 2 ml de metanol, se filtró y concentró para producir un sólido en bruto. El sólido se disolvió en DMSO, se volvió a filtrar, se purificó mediante LC preparativa, y se liofilizó para producir 64 mg del compuesto base como su sal de TFA. LCMS (m/z): 287.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.43 min.

Etapa 3. Preparación de la N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-N6-(ciclohexilmetil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

- 20 Una mezcla de *trans*-N1-(6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)ciclohexano-1,4-diamina (15 mg, 0.052 mmol), DMSO- (0.4 ml), y ciclohexilmetanamina (59.3 mg, 0.524 mmol) se calentó a aproximadamente 105 °C, por cerca de 24 horas, o hasta que la formación del producto se completó, según se indica por LCMS. El exceso de amina se eliminó bajo presión reducida para producir un residuo. El residuo se mezcló con 0.5 ml de DMSO, se filtró y purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 11.3 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 380.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.61 min. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄, 45 °C) δ ppm 0.97 - 1.11 (m, 2 H) 1.17 - 1.36 (m, 3 H) 1.49 - 1.72 (m, 6 H) 1.71 - 1.80 (m, 2 H) 1.84 (d, J=12.91 Hz, 2 H) 2.11 - 2.28 (m, 4 H) 3.13 - 3.25 (m, 1 H) 3.28 (d, 2 H, App.) 3.65 - 3.75 (m, 1 H) 6.65 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.43 - 7.48 (m, 1 H) 7.52 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.85 (d, J=7.04 Hz, 1 H)

Ejemplo 3 (Compuesto 3)

trans-N1-(5-cloro-4-(6-(ciclohexilmetilamino)piridin-2-il)pirimidin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina



30

Etapa 1. Preparación de la 2,5-dicloro-4-(6-fluoropiridin-2-il)pirimidina

Una mezcla de la mezcla de reacción 2,4,5-tricloropirimidina (49.3 mg, 0.269 mmol), 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (50 mg, 0.224 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (18.31 mg, 0.022 mmol), DME (0.7 ml), y carbonato de sodio 2M (0.247 ml, 0.493 mmol) se agitó a aproximadamente 80 °C, hasta que la mezcla de reacción se completó, según se indica por LCMS. La mezcla de la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 5 ml de acetato de etilo y 1 ml de metanol, se filtró y concentró para producir un sólido en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 12g, eluyendo de 0%-40% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, para producir 39.5 mg del compuesto base como una base libre. LCMS (m/z): 244.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.89 min.

Etapa 2. Preparación de la *trans*-N1-(5-cloro-4-(6-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

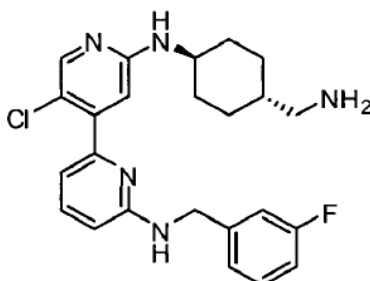
Una mezcla de la mezcla de reacción 2,5-dicloro-4-(6-fluoropiridin-2-il)pirimidina (37 mg, 0.152 mmol), DMSO (1.5 ml) y *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (87 mg, 0.758 mmol) se agitó a aproximadamente 75 °C, por cerca de 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y purificó mediante LC preparativa, y a continuación se liofilizó para producir 39.5 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 322.2(MH⁺), tiempo de retención = 0.59 min.

Etapa 3. Preparación de la *trans*-N1-(5-cloro-4-(6-(ciclohexilmetilamino)piridin-2-il)pirimidin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

Una mezcla de *trans*-N1-(5-cloro-4-(6-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (12 mg, 0.037 mmol), ciclohexilmetanamina (42.2 mg, 0.373 mmol), y DMSO (0.35 ml) se agitó a aproximadamente 105 °C, por cerca de 24 horas. El exceso de ciclohexilmetanamina se eliminó con vacío para producir un residuo. El residuo se mezcló con 0.5 ml de DMSO, se filtró, se purificó mediante HPLC preparativa y a continuación se liofilizó para producir 9.4 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 415.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.67 min.; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄, 45 °C) δ ppm 0.89 - 1.07 (m, 2 H) 1.10 - 1.30 (m, 3 H) 1.30 - 1.54 (m, 4 H) 1.55 - 1.65 (m, 2 H) 1.69 (d, J=12.91 Hz, 2 H) 1.76 (d, J=12.91 Hz, 2H) 1.96 - 2.14 (m, 4 H) 2.98 - 3.10 (m, 1 H) 3.18 (d, J=6.65 Hz, 2 H) 3.71 - 3.82 (m, 1 H) 7.03 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.49 (br. s., 1 H) 7.83 (t, J=8.22 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H)

25 Ejemplo 4 (Compuesto 4)

(N2'-(*trans*-4-(aminometil)ciclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación del tert-butil (trans-4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il-amino)ciclohexil)metilcarbamato

Una mezcla de la mezcla de reacción 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (517 mg, 2.008 mmol), tert-butil (trans-4-aminociclohexil)metilcarbamato (550 mg, 2.410 mmol), DMSO (2 ml) y TEA (0.336 ml, 2.410 mmol), se agitó a aproximadamente 95 °C, por cerca de 26 horas. La mezcla de la mezcla de reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 125 ml acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), agua (3x), solución saturada salina (1x), se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 40g, eluyendo de 0%-35% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 656 mg del compuesto base como base libre. LCMS (m/z): 466.1(MH⁺), tiempo de retención = 0.93 min.

Etapa 2. Preparación de tert-butil (trans-4-(5'-cloro-6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexil)metilcarbamato

Una mezcla de la mezcla de reacción tert-butil (trans-4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il-amino)ciclohexil)metilcarbamato (510 mg, 1.095 mmol), 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (440 mg, 1.971 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (89 mg, 0.109 mmol), DME (7.5 ml), y carbonato de sodio 2M (2.464 ml, 4.93 mmol), se agitó a aproximadamente 100 °C, por cerca de 2 horas. La mezcla de la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 20 ml de acetato de etilo, se filtró y concentró para producir un sólido en bruto. El sólido en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 40g, eluyendo de 0%-45% de

acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 396 mg del compuesto base como una base libre. LCMS (m/z): 435.2(H⁺), tiempo de retención = 0.85 min.

Etapa 3. Preparación de la N-(*trans*-4-(aminometil)ciclohexil)-5'-cloro-6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-amina

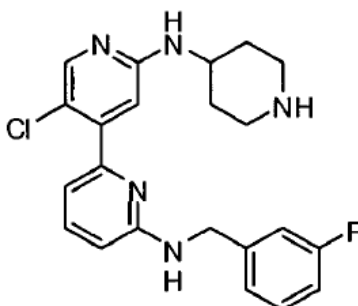
5 Una mezcla de la mezcla de reacción tert-butil (*trans*-4-(5'-cloro-6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexil)metilcarbamato (390 mg, 0.897 mmol), 4M HCl en Dioxano (5604 μ l, 22.42 mmol), se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hr. La mezcla de la mezcla de reacción en bruto se concentró, y a continuación se secó con alto vacío hasta una masa constante, lo que produjo 335 mg del compuesto base como una sal HCl. LCMS (m/z): 335.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.51 min.

Etapa 4. Preparación de la N2'-(*trans*-4-(aminometil)ciclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

10 Una mezcla de la mezcla de reacción N-(*trans*-4-(aminometil)ciclohexil)-5'-cloro-6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-amina (15 mg, 0.045 mmol), DMSO (0.35 ml), TEA (0.012 ml, 0.090 mmol) y (3-fluorofenil)metanamina (50.5 mg, 0.403 mmol), se purgó con argón y a continuación se agitó a aproximadamente 105 °C, por cerca de 40 horas. El exceso de (3-fluorofenil)metanamina se eliminó bajo presión reducida para producir un material en bruto, el cual se mezcló con 0.5 ml de DMSO, se filtró, se purificó mediante LC preparativa, y a continuación se liofilizó para producir 11.2 mg del compuesto base, como una sal de TFA. LCMS (m/z): 440.2(MH⁺), tiempo de retención = 0.62 min. ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25 °C) δ ppm 1.11 - 1.28 (m, 2 H) 1.28 - 1.47 (m, 2 H) 1.67 (ddd, J=10.92, 7.40, 3.66 Hz, 1 H) 1.92 (d, J=11.72 Hz, 2 H) 2.14 (d, J=10.55 Hz, 2 H) 2.83 (d, J=6.74 Hz, 2 H) 3.57 - 3.69 (m, 1 H) 4.63 (s, 2 H) 6.84 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 6.94 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 1 H) 7.10 (d, J=9.96 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 1 H) 7.69 - 7.77 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H)

20 Ejemplo 5 (Compuesto 5)

(5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(piperidin-4-il)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación del tert-butil 4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il-amino)piperidina-1-carboxilato

25 Una mezcla de la mezcla de reacción 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (517 mg, 2.008 mmol), tert-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato (603 mg, 3.01 mmol), DMSO (2 ml) y TEA (0.420 ml, 3.01 mmol), se agitó a 90 °C, durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 150 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), agua (3x), solución saturada salina (1x), se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró para producir un material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 40g, eluyendo de 0%-40% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 585 mg del compuesto base como base libre.

LCMS (m/z): 438.1 (MH⁺), tiempo de retención = 1.00 min.

Etapa 2. Preparación del tert-butil 4-(5'-cloro-6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)piperidina-1-carboxilato

35 Una mezcla de la mezcla de reacción tert-butil 4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il-amino)piperidina-1-carboxilato (468 mg, 1.069 mmol), 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (429 mg, 1.925 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (87 mg, 0.107 mmol), DME (7.5 ml), y carbonato de sodio 2M (2.406 ml, 4.81 mmol), se agitó a 100 °C, durante 2 hr. La mezcla de la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 20 ml de acetato de etilo, se filtró y concentró para producir un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 40g, eluyendo de 0%-40% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a masa constante, lo que produjo 360 mg del compuesto base como base libre. LCMS (m/z): 407.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.85 min.

40

Etapa 3. Preparación del tert-butil 4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)piperidina-1-carboxilato

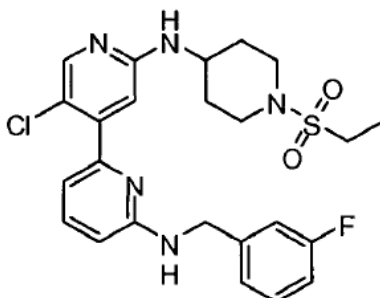
Una mezcla de la mezcla de reacción tert-butil 4-(5'-cloro-6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)piperidina-1-carboxilato (200 mg, 0.492 mmol), DMSO (2 ml), TEA (0.137 ml, 0.983 mmol) y (3-fluorofenil)metanamina (554 mg, 4.42 mmol), se purgó con argón y se agitó a 100 °C, durante 40 hr, el progreso de la mezcla de reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 150 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), agua (3), solución saturada salina (1x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró para producir un material en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 12g, eluyendo de 0%-35% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron a masa constante, lo que produjo 225 mg del compuesto base como una base libre. LCMS (m/z): 512.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.91 min.

Etapa 4. Preparación de la 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(piperidin-4-il)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

Una mezcla de tert-butil 4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)piperidina-1-carboxilato (220 mg, 0.430 mmol), HCl 4M en Dioxano (7 mL, 28.0 mmol) se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hr. El solvente se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido, el cual adicionalmente se secó con alto vacío para producir 250mg del compuesto base como una sal HCl. Una porción del compuesto base se purificó mediante LC preparativa, y a continuación se liofilizó para producir 19.0 mg del compuesto base como una sal de TFA.. LCMS (m/z): 412.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.60 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25 °C) δ ppm 1.66 - 1.83 (m, 2 H) 2.25 (dd, J=14.21, 3.08 Hz, 2 H) 3.08 - 3.21 (m, 2 H) 3.36 - 3.51 (m, 2 H) 3.96 - 4.12 (m, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.98 - 7.06 (m, 1 H) 7.12 (d, J=9.96 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.31 - 7.43 (m, 1 H) 7.77 - 7.85 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)

Ejemplo 6 (Compuesto 6)

5'-cloro-N2'-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

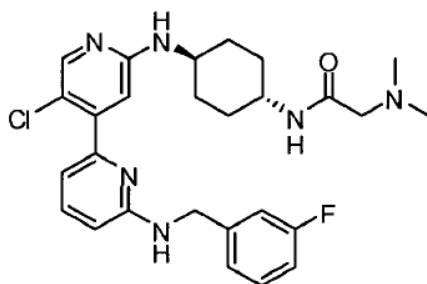


Preparación de la 5'-cloro-N2'-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

Una mezcla de 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(piperidin-4-il)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (Ejemplo 6, 16 mg, 0.039 mmol), diclorometano (0.5 ml), y TEA (0.022 ml, 0.155 mmol) se enfrió a 0 °C. A continuación, esta mezcla fría se diluyó con una solución de 0.03 ml de diclorometano con etanosulfonil cloruro (6.99 mg, 0.054 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora, seguido por LCMS. El solvente de la mezcla de reacción se eliminó bajo presión reducida, para producir un residuo que se disolvió en 0.75 ml de DMSO, se filtró, se purificó mediante LC preparativa y a continuación se liofilizó para producir 9.9 mg del compuesto base, como una sal de TFA. LCMS (m/z): 504.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.77 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25 °C) δ ppm 1.32 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.47 - 1.67 (m, 2 H) 2.08 (d, J=10.84 Hz, 2 H) 2.96 - 3.12 (m, 4 H) 3.75 (d, J=12.89 Hz, 2 H) 3.80 - 3.92 (m, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 6.92 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.01 (t, J=8.64 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=9.96 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 1 H) 7.75 - 7.85 (m, 1 H) 8.06 (s, 1 H)

Ejemplo 7 (Compuesto 7)

N-(trans-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexil)-2-(dimetilamino)acetamida

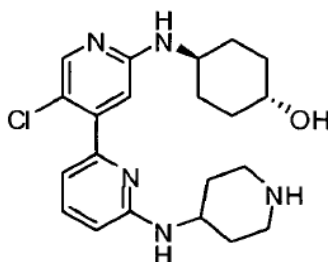


Preparación de la N-(*trans*-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexil)-2-(dimetilamino)acetamida

5 Una mezcla de ácido 2-(dimetilamino) acético (6.05 mg, 0.059 mmol), NMP (0.5 ml), base de Huenig (0.023 ml, 0.132 mmol), y HATU (24.55 mg, 0.065 mmol) se agitó a temperatura ambiente, durante 5 minutos, seguido por la adición de N^{2'}-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6'-diamina (Ejemplo 1) (12.5 mg, 0.029 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 4 horas. La mezcla de la mezcla de reacción en bruto se diluyó con 0.25 ml de DMSO, se filtró, se purificó mediante LC preparativa y a continuación se liofilizó para producir 6.8 mg del compuesto base, como una sal de TFA. LCMS (m/z): 511.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.62 min.; 1H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25 °C) δ ppm 1.32 - 1.53 (m, 4 H) 1.98 - 2.07 (m, 2 H) 2.07 - 2.18 (m, 2 H) 2.92 (s, 6 H) 3.60 - 3.68 (m, 1 H) 3.70 - 3.82 (m, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 4.63 (s, 2 H) 6.83 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 6.93 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.10 (d, J=9.67 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.28 - 7.40 (m, 1 H) 7.68 - 7.77 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H)

Ejemplo 8 (Compuesto 8)

15 *trans*-4-(5'-cloro-6-(piperidin-4-il-amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexanol



Etapas 1. Preparación de *trans*-4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il-amino)ciclohexanol

20 Al 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (600 mg, 2.331 mmol), se le adicionó DMSO (2.2 ml), *trans*-4-aminociclohexanol (1074 mg, 9.32 mmol) y TEA (0.390 ml, 2.80 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 75 °C, durante 24 hr, seguido por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 150 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1x), agua (1x), solución saturada salina (1x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró para producir un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 40g, eluyendo de 15%-75% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a masa constante, lo que produjo 750 mg del compuesto base como base libre, que se usó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

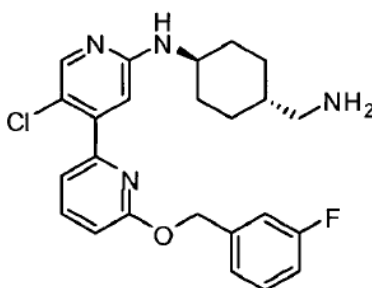
LCMS (m/z): 353.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.56 min.

Etapas 2. Preparación del *trans*-4-(5'-cloro-6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexanol

30 Una mezcla de la mezcla de reacción *trans*-4-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il-amino)ciclohexanol (575 mg, 1.631 mmol), 2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (655 mg, 2.94 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (133 mg, 0.163 mmol), DME (15 ml), y carbonato de sodio 2M (4.48 ml, 8.97 mmol) se agitó a 95 °C, durante 2 hr, seguido por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 20 ml de acetato de etilo, 15 ml de metanol, se filtró y concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 40g, eluyendo de 35%-85% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a masa constante, lo que produjo 440 mg del compuesto base como base libre. LCMS (m/z): 322.2(MH⁺), tiempo de retención = 0.53 min.

Etapa 3. Preparación del *trans*-4-(5'-cloro-6-(piperidin-4-il-amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexanol

Una mezcla de la mezcla de reacción *trans*-4-(5'-cloro-6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexanol (15.5 mg, 0.048 mmol), DMSO (0.4 ml), y *tert*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato (48.2 mg, 0.241 mmol) se agitó a 105 °C, durante 40 hr. LCMS indicó la formación del intermedio *tert*-butil 4-(5'-cloro-2'-(*trans*-4-hidroxyciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)piperidina-1-carboxilato (LCMS (m/z): 502.4(MH⁺), tiempo de retención = 0.70 min.). El gro protector Boc se eliminó del intermedio, adicionando HCL 6M ac. (140 µl, 0.840 mmol) a la mezcla de la mezcla de reacción en bruto, seguido por la agitación de la mezcla a 90 °C, durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se adicionaron 0.5 ml de DMSO, se filtró y purificó mediante LC preparativa. La liofilización del material produjo 9.8 mg del compuesto base, como una sal de TFA. LCMS (m/z): 402.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.41 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.32 - 1.52 (m, 4 H) 1.71 - 1.87 (m, 2 H) 1.96 - 2.12 (m, 4 H) 2.27 (dd, J=14.21, 3.37 Hz, 2 H) 3.06 - 3.18 (m, 2 H) 3.39 - 3.50 (m, 2 H) 3.54 - 3.68 (m, 2 H) 4.05 - 4.17 (m, 1 H) 6.72 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H)

Ejemplo 9 (Compuesto 9)N-(*trans*-4-(aminometil)ciclohexil)-5'-cloro-6-(3-fluorobenciloxi)-2,4'-bipiridin-2'-amina

15

Etapa 1. Preparación de 2-bromo-6-(3-fluorobenciloxi)piridina

A la 2-bromo-6-fluoropiridina (176 mg, 1.000 mmol), se le adicionaron DMF (1.5 ml) y (3-fluorofenil)metanol (139 mg, 1.100 mmol) y carbonato de cesio (391 mg, 1.200 mmol), y la mezcla de la mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C, durante 6 hr, ya que el progreso de la mezcla de reacción se siguió por LCMS. La mezcla de la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 120 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1x), agua (1x), solución saturada salina (1x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 12g eluyendo de 0%-20% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a masa constante, lo que produjo 156 mg del compuesto base como una base libre. LCMS (m/z): 282.0/284.0 (MH⁺), tiempo de retención = 1.19 min.

25

Etapa 2. Preparación de la 5'-cloro-2'-fluoro-6-(3-fluorobenciloxi)-2,4'-bipiridina

Una mezcla de la mezcla de reacción 2-bromo-6-(3-fluorobenciloxi)piridina (145 mg, 0.514 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (144 mg, 0.822 mmol), Tetrakis Paladio (71.3 mg, 0.062 mmol), DME (3 ml), y carbonato de sodio 2M (1.028 ml, 2.056 mmol) se agitó a 100 °C, durante 3 hr, seguido por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 10 ml de acetato de etilo, se filtró y concentró para dar un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 12g eluyendo de 0%-20% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 100 mg del compuesto base como una base libre. LCMS (m/z): 333.1 (MH⁺), tiempo de retención = 1.26 min.

30

Etapa 3. Preparación de la N-(*trans*-4-(aminometil)ciclohexil)-5'-cloro-6-(3-fluorobenciloxi)-2,4'-bipiridin-2'-amina

Al 5'-cloro-2'-fluoro-6-(3-fluorobenciloxi)-2,4'-bipiridina (30 mg, 0.090 mmol), se le adicionó DMSO (0.8 ml), TEA (0.025 ml, 0.180 mmol), y *tert*-butil (*trans*-4-aminociclohexil)metilcarbamato (41.2 mg, 0.180 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón y se agitó a 100-105 °C, durante 40 hr. La formación del producto intermedio *tert*butil (*trans*-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobenciloxi)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexil)metilcarbamato, se indicó por LCMS. (LCMS (m/z): 541.4 (MH⁺), tiempo de retención = 1.05 min.). El solvente DMSO se eliminó bajo presión reducida. El grupo Boc se eliminó del intermedio, adicionando HCl 4M en Dioxano (1.5 ml, 6.00 mmol), seguido con agitación a temperatura ambiente, durante 90 minutos. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto en bruto se disolvió en 1.0 ml de DMSO con 0.075 ml de agua, se filtró y purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 28.3 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 441.3(MH⁺), tiempo de

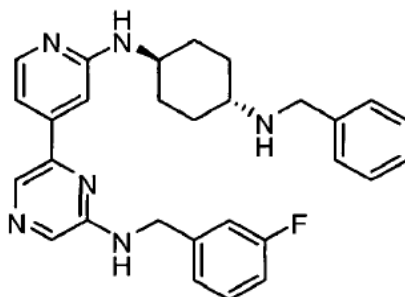
35

40

retención = 0.76 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.12 - 1.29 (m, 2 H) 1.29 - 1.47 (m, 2 H) 1.60 - 1.76 (m, J=14.76, 7.51, 3.66, 3.66 Hz, 1 H) 1.92 (d, J=12.60 Hz, 2 H) 2.16 (d, J=10.55 Hz, 2 H) 2.84 (d, J=6.74 Hz, 2H) 3.58 - 3.71 (m, 1 H) 5.43 (s, 2 H) 6.92 - 6.99 (m, 2 H) 6.99 - 7.08 (m, 1 H) 7.18 (d, J=9.67 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.30 - 7.42 (m, 2 H) 7.83 (t, J=7.77 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H)

5 Ejemplo 10 (Compuesto 10)

trans-N1-bencil-N4-(4-(6-(3-fluorobencilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina



10 Etapa 1. Preparación de la 6-cloro-N-(3-fluorobencil)pirazin-2-amina: To 2,6-dicloropirazine (175 mg, 1.175 mmol) se adicionó DMSO (1.5 ml), TEA (0.196 ml, 1.410 mmol) y (3-fluorofenil)metanamina (368 mg, 2.94 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C hasta su terminación según se indica por LCMS, aproximadamente 1 hora. A la mezcla de reacción se le adicionaron 3 ml de DMSO, se filtró y el residuo se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 160 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 238.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.96 min.

15 Etapa 2. Preparación de la N-(3-fluorobencil)-6-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-amina: Al 6-cloro-N-(3-fluorobencil)pirazin-2-amina (140 mg, 0.589 mmol), se le adicionó el ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (125 mg, 0.884 mmol), Tetrakis Paladio (82 mg, 0.071 mmol), DME (3.3 ml), y carbonato de sodio 2M (1.031 ml, 2.062 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 110 °C hasta su terminación según se indica por LCMS, aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, se filtró y concentró para producir un sólido en bruto. El sólido se disolvió en DMSO, se filtró y purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 72 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 299.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.89 min.

Etapa 3. Preparación de la *trans*-N1-(4-(6-(3-fluorobencilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina:

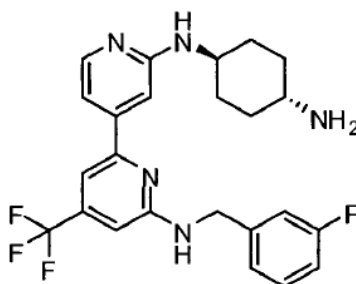
25 A la N-(3-fluorobencil)-6-(2-fluoropiridin-4-il)pirazin-2-amina (30 mg, 0.101 mmol), se le adicionó DMSO (0.6 ml) y *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (115 mg, 1.006 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 105 °C hasta su terminación según se indica por LCMS, aproximadamente 40 horas. A la mezcla de reacción en bruto, después del enfriamiento a temperatura ambiente se le adicionaron 0.75 ml de DMSO, la mezcla resultante se filtró y purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 34 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 393.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.54 min.

30 Etapa 4. Preparación de la *trans*-N1-bencil-N4-(4-(6-(3-fluorobencilamino)pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina:

35 A la *trans*-N1-(4-(6-(3-fluorobencil amino)pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (19 mg, 0.048 mmol) se le adicionó NMP (0.6 ml), ácido acético (0.042 ml, 0.726 mmol) y benzaldehído (10.27 mg, 0.097 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción agitada se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (41.0 mg, 0.194 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche (24 horas) a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla de la mezcla de reacción se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio adicional (21.0 mg, 0.099 mmol) y la mezcla resultante se agitó, durante otras 2 horas más. A la mezcla en bruto, luego se le adicionaron 0.8 ml de DMSO, se filtró y purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 7.0 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 483.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.65 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.35 - 1.51 (m, 2 H) 1.51 - 1.69 (m, 2 H) 2.04 - 2.36 (m, 4 H) 3.08 - 3.18 (m, 1 H) 3.56 - 3.70 (m, 1 H) 4.16 (s, 2 H) 4.60 (s, 2 H) 6.82 - 6.93 (m, 1 H) 7.03 (d, J=9.67 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.19 - 7.29 (m, 1 H) 7.32 (d, J=6.74 Hz, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 5 H) 7.54 (s, 1 H) 7.80 (d, J=6.74 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H)

Ejemplo 11 (Compuesto 11)

N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-4-(trifluorometil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación de 6-cloro-N-(3-fluorobencil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina:

- 5 A la 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridina (250 mg, 1.157 mmol), se le adicionó DMSO (2 ml), TEA (0.194 ml, 1.389 mmol), y (3-fluorofenil)metanamina (290 mg, 2.315 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C hasta su terminación, según se indica por LCMS, aproximadamente 1 hora. A la mezcla de reacción en bruto se le adicionaron 1.5 ml de DMSO, se filtró y purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 158 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 305.1(MH⁺), rt= 1.21 min.

Etapa 2. Preparación de la 2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-4-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-6-amina:

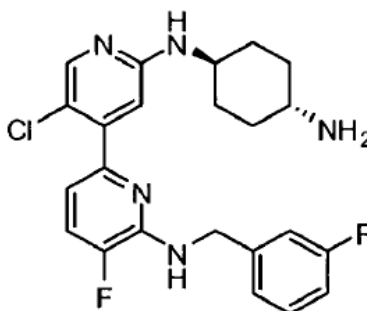
- 10 A la 6-cloro-N-(3-fluorobencil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (70 mg, 0.230 mmol), se le adicionó ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (58.3 mg, 0.414 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (22.52 mg, 0.028 mmol), DME (1.2 ml), y carbonato de sodio 2M (0.460 ml, 0.919 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 105 °C hasta su terminación, según se indica por LCMS, aproximadamente 6 horas. La mezcla de la mezcla de reacción se enfrió, 15 ml de acetato de etilo y se adicionaron 5 ml de metanol, se filtró y concentró para producir un sólido en bruto. El sólido se purificó mediante LC preparativa. El producto fue de base libre utilizando 200 ml de acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1x), agua (2x), solución saturada salina (1x), se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró a una masa constante, lo que produjo 35 mg del compuesto base como base libre. LCMS (m/z): 366.2 (MH⁺), tiempo de retención = 1.20 min.

- 20 Etapa 3. Preparación de la N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-4-(trifluorometil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina:

- 25 A la 2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-4-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-6-amina (34 mg, 0.093 mmol), se le adicionó DMSO (1.7ml) y *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (159 mg, 1.396 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 105 °C hasta su terminación, según se indica por LCMS, aproximadamente 40 horas. A la mezcla de reacción en bruto, se le adicionaron 0.75 ml de DMSO, se filtró y purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 28.1 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 460.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.72 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.40 - 1.72 (m, 4 H) 2.18 (t, J=13.77 Hz, 4 H) 3.11 - 3.24 (m, 1H) 3.62 - 3.76 (m, 1 H) 4.72 (s, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 7.12 (d, J=9.96 Hz, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.87 (d, J=6.74 Hz, 1 H)

Ejemplo 12 (Compuesto 12)

- 30 N2-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación de la 3,6-difluoro-N-(3-fluorobencil)piridina-2-amina:

La 2,3,6-trifluoropiridina (1.07 mL, 1.5 g, 11.27 mmol), 3-fluorobencilamina (3.18 mL, 3.53 g, 28.2 mmol), y trietilamina (4.71 mL, 3.42 g, 33.8 mmol) se disolvieron en NMP (39 mL) para formar una mezcla. Esta mezcla de la mezcla de reacción se agitó a 100°C, durante 1 hr. La mezcla de reacción, luego se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (4 x 75 mL) seguido por salmuera (1 x 75 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 100 hexanos a 30 EtOAc/70 hexanos produjo 2.63 g (98%) de 3,6-difluoro-*N*-(3-fluorobencil)piridina-2-amina. LCMS (*m/z*): 239.1 (MH⁺), tiempo de retención = 1.01 min.

Etapa 2. Preparación de la 3-fluoro-*N*-(3-fluorobencil)-6-metoxipiridin-2-amina: la 3,6-difluoro-*N*-(3-fluorobencil)piridina-2-amina (0.5209 g, 2.19 mmol), se disolvió en MeOH anhidro (6.6 mL) y se colocó en una atmósfera de argón. A continuación, esta mezcla se trató con metóxido de sodio (0.500 mL, 0.473 g, 2.19 mmol, 25% en MeOH) mediante la adición lenta. A continuación, la mezcla resultante se calentó en el microondas a 150°C, durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en salmuera (25 mL). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL), los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 x 25 mL) y se secaron (Na₂SO₄). Después de la filtración el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 100 hexanos a 25 EtOAc/75 hexanos proporcionó 0.3408 g (62%) de la 3-fluoro-*N*-(3-fluorobencil)-6-metoxipiridin-2-amina. LCMS (*m/z*): 251.1 (MH⁺), tiempo de retención = 1.07 min.

Etapa 3. Preparación del 5-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)piridina-2-ol: la 3-fluoro-*N*-(3-fluorobencil)-6-metoxipiridin-2-amina (0.100 g, 0.400 mmol) se disolvió en CH₃CN anhidro (1.6 mL). Esta mezcla se trató con yoduro de sodio (0.301 g, 2.01 mmol) seguido por trimetilsililcloruro (0.257 mL, 0.218 g, 2.01 mmol). A continuación, la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo, durante 2 hr. Luego la mezcla de reacción se trató con MeOH (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 2 hr, y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (25 ml) y se sometió a partición con H₂O (25 ml). La capa de H₂O se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 25 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 10 EtOAc/90 hexanos a 60 EtOAc/40 hexanos proporcionó 0.060 g (64%) del 5-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)piridina-2-ol. LCMS (*m/z*): 237.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.74 min.

Etapa 4. Preparación de 5-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)piridina-2-il trifluorometanosulfonato

El 5-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)piridina-2-ol (0.060 g, 0.254 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (2.0 mL) y se colocó en una atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación, se trató con trietilamina (0.096 mL, 0.070 g, 0.691 mmol) seguido por la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (0.058 mL, 0.096 g, 0.340 mmol). Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C, durante 2 hr. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (25 mL). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 x 25 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 5 EtOAc/95 hexanos a 60 EtOAc/40 hexanos produjo 0.081 g (87%) del 5-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)piridina-2-il trifluorometanosulfonato. LCMS (*m/z*): 369.1 (MH⁺), tiempo de retención = 1.15 min.

Etapa 5. Preparación de 5'-cloro-2',5-difluoro-*N*-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina

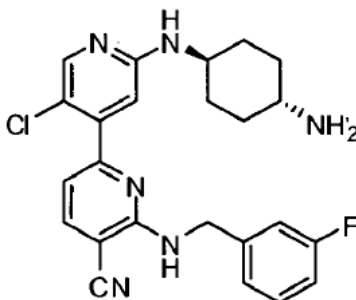
El 5-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)piridina-2-il trifluorometanosulfonato (0.0811 g, 0.220 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (0.116 g, 0.661 mmol), y carbonato de sodio (0.286 mL, 0.573 mmol, 2M en H₂O) se disolvieron en DME (2 mL). A continuación, la solución se desgasificó mediante burbujeo con argón, durante 5 min. A continuación, se trató con aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (0.036 g, 0.044 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120°C, durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 5 EtOAc/95 hexanos a 60 EtOAc/40 hexanos produjo 0.044 g (57%) de 5'-cloro-2',5-difluoro-*N*-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina. LCMS (*m/z*): 350.0 (MH⁺), tiempo de retención = 1.16 min.

Etapa 6. Preparación de la *N*2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-*N*6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6'-diamina

La 5'-cloro-2',5-difluoro-*N*-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina (0.022 g, 0.063 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (0.93 mL) y se cargó en un vial de microondas, y a continuación se trató con *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (0.072 g, 0.629 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 100°C, durante 18 hr. El material se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa para producir 0.0151 g (44%) de *N*2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-*N*6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6'-diamina como la sal de TFA. LCMS (*m/z*): 444.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.7 min.

Ejemplo 13 (Compuesto 13)

2'-((1r, 4r)-4-amonociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-5-carbonitrilo



Etapa 1. Preparación de 6-cloro-2-(3-fluorobencilamino)nicotinonitrilo

5 El 2,6-dicloronicotinonitrilo (0.500 g, 2.89 mmol), (4-fluorofenil)metanamina (0.816 mL, 0.904 g, 7.23 mmol), y trietilamina (1.21 mL, 0.877 g, 8.67 mmol) se mezclaron todos en NMP (10 mL). A continuación, la solución resultante se calentó a 50°C, durante 18 hr. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (25 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (4 x 25 mL), y salmuera (1 x 25 mL). La capa orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 1 EtOAc/3 hexanos a 3 EtOAc/1 hexanos proporcionó 0.6024 g (80%) del 6-cloro-2-(3-fluorobencilamino)nicotinonitrilo. LCMS (*m/z*): 350.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.96 min. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.58(d, *J*=5.86 Hz, 2 H) 5.48 (br. s., 1 H) 6.30 (d, *J*=8.50 Hz, 1 H) 6.96 - 7.06 (m, 2 H) 7.10 (d, *J*=7.62 Hz, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H).

10

Etapa 2. Preparación del 5'-cloro-2'-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-5-carbonitrilo

15 El 6-cloro-2-(3-fluorobencilamino)nicotinonitrilo (0.602 g, 2.30 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (1.21 g, 6.91 mmol), y carbonato de sodio (2.99 mL, 5.99 mmol, 2M en H₂O) se disolvieron en DME (10.5 mL). A continuación, la solución resultante se desgasificó mediante burbujeo con argón, durante 5 min. A continuación, se trató con aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (0.376 g, 0.460 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó en el microondas a 120°C, durante 10 min. A continuación, se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 5 EtOAc/95 hexanos a 50 EtOAc/50 hexanos produjo 0.2689 g (33%) del 5'-cloro-2'-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-5-carbonitrilo. LCMS (*m/z*): 357.2 (MH⁺), tiempo de retención = 1.02 min.

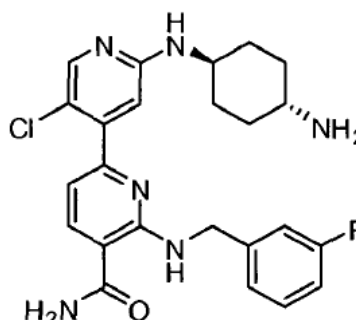
20

Etapa 3. Preparación de 2'-((1r, 4r)-4-amonociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-5-carbonitrilo

25 El 5'-cloro-2'-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-5-carbonitrilo (0.2689 g, 0.754 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (11.0 mL) y se cargó en un vial de microondas. Esta mezcla se trató con *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (0.861 g, 7.54 mmol), y a continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100°C, durante 5 hr. La mezcla de la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el material se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa y de base libre para producir 0.2539 g (75%) de 2'-((1r, 4r)-4-amonociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-5-carbonitrilo. LCMS (*m/z*): 451.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.67 min.

30 Ejemplo 14 (Compuesto 14)

2'-((1r, 4r)-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-5-carboxamida

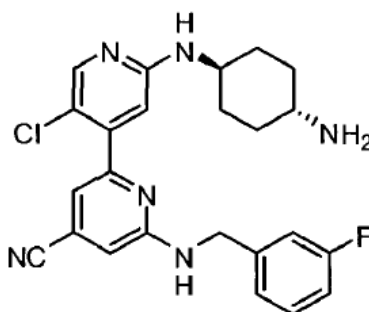


Etapa 1. Preparación de la 2'-((1r, 4r)-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-5-carboxamida

El 2'-((1r, 4r)-4-aminociclohexil amino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-5-carbonitrilo (0.028 g, 0.055 mmol) se disolvió en DMSO (0.5 mL), y la solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. La solución fría se trató con carbonato de potasio (0.0011 g, 0.0078 mmol) seguido por peróxido de hidrógeno (0.007 mL, 0.0069 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 2 hr. Se adicionó más de los reactivos en las mismas cantidades y la mezcla de reacción se calentó a 50°C, durante 16 hr. Este procedimiento se repitió y la mezcla de reacción se calentó a 65°C, durante unas 4 hr adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 x 10 mL) y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El material se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa para proveer 0.0042 g (13%) de 2'-((1r, 4r)-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-5-carboxamida como la sal de TFA. LCMS (*m/z*): 469.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.56 min.

Ejemplo 15 (Compuesto 15)

15 2'-(*trans*-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carbonitrilo



Etapa 1. Preparación de 2-cloro-6-(3-fluorobencilamino)isonicotinonitrilo

A un vial de centelleo que contenía 2,6-dicloroisonicotinonitrilo (500 mg, 2.89 mmol), se le adicionó NMP (6 ml) y (3-fluorofenil)metanamina (868 mg, 6.94 mmol). La mezcla de reacción homogénea se tapó y se calentó a 110 °C en un baño de aceite, durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat, H₂O y NaCl sat. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (0-20% de EtOAc/Hexano) para proporcionar el 2-cloro-6-(3-fluorobencilamino)isonicotinonitrilo (750 mg, 95%). LCMS (*m/z*): 262.0 (MH⁺), tiempo de retención = 1.03 min.

Etapa 2. Preparación del 5'-cloro-2'-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carbonitrilo

25 A una suspensión desgasificada del 2-cloro-6-(3-fluorobencilamino) isonicotinonitrilo (150 mg, 0.573 mmol) y ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (151 mg, 0.860 mmol) en DME (5 ml), se le adicionó Na₂CO₃ (1.433 ml, 2M, 2.87 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (66.2 mg, 0.057 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 110 °C en un baño de aceite, durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat, y a continuación NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (0-20% de EtOAc/Hexano) para proporcionar el 5'-cloro-2'-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carbonitrilo (95 mg, 47%). LCMS (*m/z*): 357.0 (MH⁺), tiempo de retención = 1.09 min

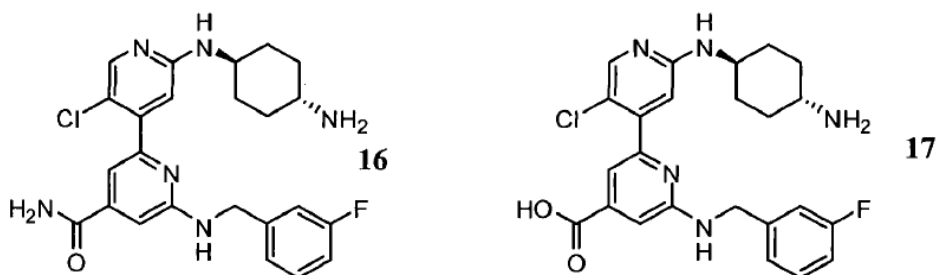
Etapa 3. Preparación del 2'-(*trans*-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carbonitrilo

35 A un vial de centelleo que contenía el 5'-cloro-2'-fluoro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carbonitrilo (72 mg, 0.202 mmol), se le adicionaron DMSO (3 ml) y *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (230 mg, 2.018 mmol). La mezcla de reacción de color amarillo homogénea se tapó y se calentó a 105 °C en un baño de aceite, durante 3 hr. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat, NaCl sat. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró. El sólido en bruto se purificó mediante HPLC Prep. y las fracciones recolectadas se combinaron y se diluyeron con EtOAc y se neutralizaron con NaHCO₃ sat y a continuación NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para proveer el 2'-(*trans*-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carbonitrilo (73 mg, 80%). LCMS (*m/z*): 451.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.70 min. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.34 - 1.48 (m, 2 H) 1.50 - 1.64 (m, 2 H) 2.06 - 2.22 (m, 4 H) 3.08 -

3.20 (m, 1 H) 3.63 - 3.74 (m, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.91 - 6.99 (m, 1 H) 7.02 (s, 1H) 7.04 - 7.10 (m, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.25 - 7.36 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H).

Ejemplos 16 y 17 (Compuestos 16 y 17)

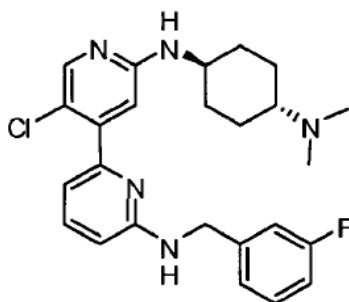
5 2'-(*trans*-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carboxamida & ácido 2'-(*trans*-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carboxílico



10 Etapa 4. Preparación de la 2'-(*trans*-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carboxamida: A un vial de centelleo que contenía 2'-(*trans*-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carbonitrilo (11 mg, 0.024 mmol) y K₂CO₃ (33.7 mg, 0.244 mmol) a 0 °C, se le adicionó DMSO (1 ml) y H₂O₂ (10.68 µl, 0.122 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se agitó a 0 °C, durante 10 min y rt durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El producto en bruto aceite/sólido se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir una sal de TFA de 2'-(*trans*-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carboxamida (3.5 mg, 25%), LCMS (*m/z*): 469.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.56 min y ácido 2'-(*trans*-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridina-4-carboxílico (3.2 mg, 22%), LCMS (*m/z*): 470.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.61 min.

Ejemplo 18 (Compuesto 18)

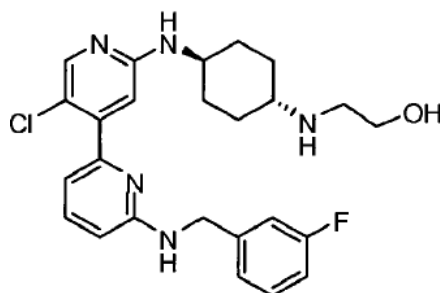
5'-cloro-N2'-(*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



20 Etapa 1. Preparación de 5'-cloro-N2'-(*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A un vial de centelleo que contenía N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (7 mg, 0.016 mmol) y formaldehído (6.12 µl, 0.082 mmol), se le adicionó MeOH (0.3 ml) y Pd/C (5.25 mg, 4.93 µmol). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente, durante 16 horas. La mezcla de la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se concentró. El sólido en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir la 5'-cloro-N2'-(*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (2.0 mg, 24%). LCMS (*m/z*): 454.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.61 min., como una sal de TFA después de la liofilización.

Ejemplo 19 (Compuesto 19)

2-(*trans*-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino) ciclohexilamino)etanol

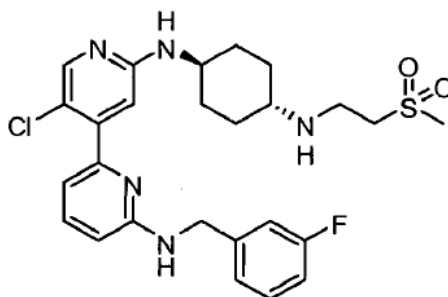


Etapa 1. Preparación de N2'-(*trans*-4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi) etilamino) ciclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A un vial de centelleo que contenía N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (17 mg, 0.040 mmol) y K₂CO₃ (22.06 mg, 0.160 mmol), se le adicionó DMF (0.3 ml) y (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (9.55 mg, 0.040 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 75 °C, durante 7hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con H₂O, NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El sólido en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa. Las fracciones recolectadas se combinaron, se neutralizaron con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS (*m/z*): 584.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.87 min.

Etapa 2. Preparación del 2-(*trans*-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino) ciclohexilamino) etanol: A un vial de centelleo que contenía N2'-(*trans*-4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi) etilamino) ciclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (de la Etapa 1), se le adicionó THF (0.300 ml) y TBAF (0.160 ml, 0.319 mmol). La mezcla de reacción homogénea se tapó, y se agitó a temperatura ambiente, durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir el 2-(*trans*-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino) ciclohexilamino)etanol (2.2 mg, 9%). LCMS (*m/z*): 470.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.58 min como una sal de TFA después de la liofilización. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.31 - 1.46 (m, 2 H) 1.51 - 1.67 (m, 1 H) 2.21 (d, *J*=10.56 Hz, 2H) 3.11 - 3.20 (m, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.78 - 6.84 (m, 1H) 6.87 - 6.92 (m, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.68- 7.76 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H).

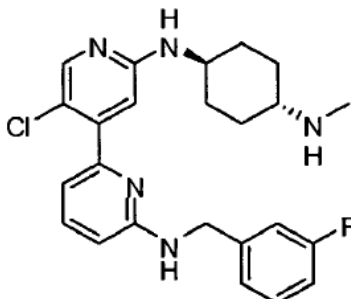
Ejemplo 20 (Compuesto 20)

5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-(2-(metilsulfonyl) etilamino) ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación de 2-(metilsulfonyl)etil metanosulfonato: A un matraz de fondo redondo que contenía 2-(metilsulfonyl) etanol (400 mg, 3.22 mmol) a 0 °C, se le adicionó DCM (10 ml) y trietilamina (4.91 μl, 0.035 mmol), seguido por la adición gota a gota de cloruro de mesilo (2.96 mg, 0.026 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat y a continuación NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo resultante se purificó vía ISCO (0-60% de EtOAc/Hexano) para producir 2-(metilsulfonyl)etil metanosulfonato (400 mg, 61 %). LCMS (*m/z*): 203.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.37 min.

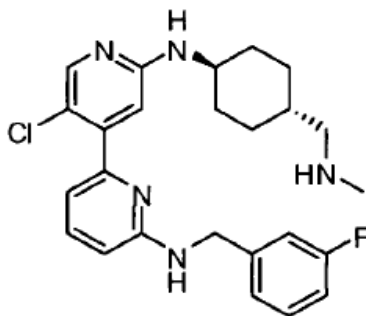
Etapa 2. Preparación de 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-(2-(metilsulfonyl)etilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A un vial de centelleo que contenía N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (10 mg, 0.023 mmol) y K₂CO₃ (8 mg, 0.058 mmol), se le adicionó DMSO (0.5 ml) y 2-(metilsulfonyl)etil metanosulfonato (30 mg). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 120 °C en un baño de aceite, durante 4 hr. La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir la 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-(2-(metilsulfonyl)etilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (3.7 mg, 24%). LCMS (*m/z*): 532.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.62 min como una sal de TFA, después de la liofilización.

Ejemplo 21 (Compuesto 21)5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-(metilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

5 Etapa 1. Preparación del (1s,4s)-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilo metanosulfonato: A un matraz de fondo redondo que contenía el (1s,4s)-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino) ciclohexanol (obtenido siguiendo el ejemplo 2) (85 mg, 0.199 mmol) a 0 °C, se le adicionó DCM (2 ml) y trietilamina (0.042 ml, 0.299 mmol), seguido por la adición gota a gota de Cloruro de Mesilo (0.020 ml, 0.259 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat, y a continuación NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para producir el (1s,4s)-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino) ciclohexilo metanosulfonato (90 mg, 90 % de rendimiento), LCMS (*m/z*): 505.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.77 min. El residuo resultante se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Etapa 2. Preparación de la 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-(metilamino) ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina:

15 A un vial de centelleo que contenía (1s,4s)-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilo metanosulfonato (20 mg, 0.040 mmol), se le adicionó MeOH (1 ml) y metil amina (0.594 ml, 2M, 1.188 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 70 °C en un baño de aceite, durante 16 hr. El solvente se evaporó y se recargó el vial con 0.6 ml de metil amina al 30% en etanol. Después del calentamiento a 70 °C, durante otras 6 hr, la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir la 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-(metilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (6.5 mg, 0.015 mmol, 37.3 %), LCMS (*m/z*): 440.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.61 min y la 5'-cloro-N2'-(ciclohex-3-enil)-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (3.5 mg, 22%) LCMS (*m/z*): 409.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.82 min. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.32 - 1.46 (m, 2 H) 1.47 - 1.62 (m, 2 H) 2.20 (d, *J*=11.35 Hz, 4H) 3.01 - 3.11 (m, 1 H) 3.67 - 3.78 (m, 1 H) 4.64 (s, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 6.88 - 6.97 (m, 3 H) 6.97 - 7.05 (m, 1H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 7.16 - 7.22 (m, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 1 H) 7.75 - 7.83 (m, 1 H) 8.05 (s, 1 H).

Ejemplo 22 (Compuesto 22)5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-((metilamino)metil)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

30 Etapa 1. Preparación del (*trans*-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexil)metil metanosulfonato:

A un matraz de fondo redondo que contenía (*trans*-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexil) metanol (obtenido siguiendo el ejemplo 2) (102 mg, 0.231 mmol) a 0 °C, se le adicionó DCM (2 ml)

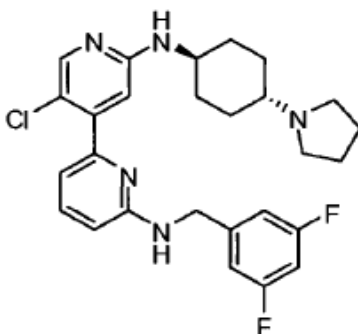
5 y trietilamina (0.048 ml, 0.347 mmol), seguido por la adición gota a gota de Cloruro de Mesilo (0.023 ml, 0.301 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a rt, durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat y a continuación NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para producir el (*trans*-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexil)metil metanosulfonato (110 mg, 92 % de rendimiento), LCMS (*m/z*): 519.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.80 min. El residuo resultante se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

10 Etapa 2. Preparación de la 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-((metilamino) metil)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A un vial de centelleo que contenía (*trans*-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino) ciclohexil) metil metanosulfonato (15 mg, 0.029 mmol), se le adicionó MeOH (1 ml) y una solución de metil amina (0.144 ml, 0.289 mmol) en MeOH. La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 70 °C en un baño de aceite, durante 16 hr. La solución resultante se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-((metilamino) metil)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (8.6 mg, 52%), LCMS (*m/z*): 454.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.64 min como una sal de TFA, después de la liofilización. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.15 - 1.29 (m, 2 H) 1.29 - 1.42 (m, 2 H) 1.67 - 1.80 (m, 1 H) 1.86 - 1.96 (m, 2 H) 2.09 - 2.21 (m, 2 H) 2.71 (s, 3 H) 2.90 (d, *J*=7.04 Hz, 2 H) 3.58 - 3.70 (m, 1 H) 4.63 (s, 2H) 6.88 (s, 2 H) 6.94 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 1 H) 7.07 - 7.13 (m, 1H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.29 -7.39 (m, 1 H) 7.69 - 7.78 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H).

15

Ejemplo 23 (Compuesto 23)

5'-cloro-N6-(3,5-difluorobencil)-N2'-(*trans*-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



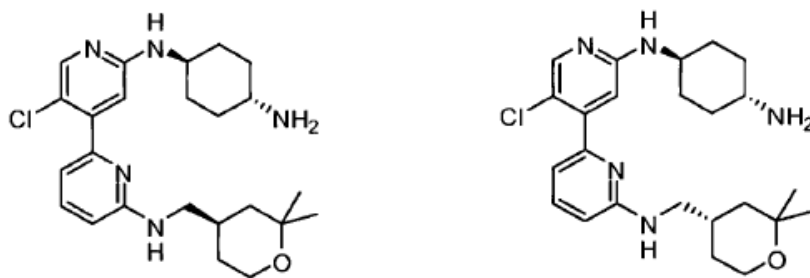
20 Etapa 1. Preparación de la 5'-cloro-N6-(3,5-difluorobencil)-N2'-(*trans*-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A un vial de centelleo que contenía N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(3,5-difluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (12.3 mg, 0.028 mmol) (obtenida siguiendo el ejemplo 2) y K₂CO₃ (15.32 mg, 0.111 mmol), se le adicionó DMSO (0.5 ml) y 1,4-dibromobutano (5.98 mg, 0.028 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 60 °C, durante 7 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con H₂O, NaCl sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El sólido en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir la 5'-cloro-N6-(3,5-difluorobencil)-N2'-(*trans*-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (7.8 mg, 46.0 %), LCMS (*m/z*): 498.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.65 min como una sal de TFA después de la liofilización. ¹H RMN (400 MHz, METHANOLd₄) δ ppm 1.26 - 1.40 (m, 2 H) 1.48 - 1.62 (m, 2 H) 1.85 - 1.98 (m, 2 H) 1.99 - 2.24 (m, 7 H) 2.99 - 3.14 (m, 4 H) 3.51 - 3.68 (m, 3 H) 4.54 (s, 2 H) 6.69 - 6.80 (m, 3 H) 6.81 - 6.90 (m, 3 H) 7.60 - 7.69 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H).

25

30

Ejemplo 24 (Los Compuestos 256 + 257)

N2'-*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina y N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1: Preparación de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((R/S)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

5 Una mezcla de (R/S)-5'-cloro-N-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-amina (35 mg, 0.100 mmol), trans-ciclohexano-1,4-diamina (91 mg, 0.800 mmol), DIPEA (20.25 mg, 0.200 mmol) en DMSO (0.35 mL) se calentó a 109 °C, durante 16 hr. La mezcla se diluyó con DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC para proporcionar N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((R/S)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal del ácido trifluoroacético. Rendimiento: 29 mg. LCMS (m/z): 444.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.51 min.

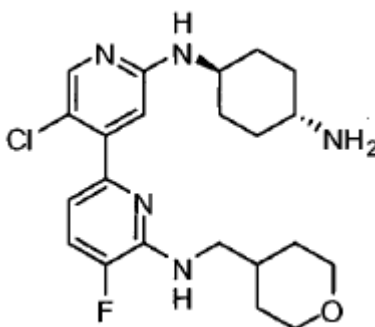
10 N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((R)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina y N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((S)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

15 La sal del ácido N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((R/S)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina trifluoroacético se disolvió en MeOH (2 mL) y se filtró a través de VariPure(TM)IPE [500 mg por tubo de 6 mL; 0.9 mmol (nominal); parte no.: PL3540-C603VP], se eluyó con MeOH (6 mL) y se concentró *in vacuo* proporcionando el N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((R/S)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como un aceite incoloro. Rendimiento: 20 mg. Los enantiómeros se resolvieron por HPLC quiral [columna Chiralpak AD 21 x 50 mm, 20mic; 20 mg/2 mL de EtOH; heptano/IPA; 85:15 (v:v); 20 mL/min, 330 psi]. Fracción 1: Sólido de color blanco. Rendimiento: 7.2 mg. Tiempo de retención: 10.4 min. [Chiralpak AD-H, columna 4.6 x 100 mm, 5 mic; 20 mg/2 mL de EtOH; heptano/IPA; 85:15 (v:v); 1 mL/min]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ [ppm] 1.07 - 1.18 (m, 2 H) 1.20 (s, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.23 - 1.41 (m, 4 H) 1.65 - 1.74 (m, 2 H) 1.90 - 1.99 (m, 2 H) 2.09 (m, 3 H) 2.71 (br. s., 1 H) 3.19 (d, J=6.65 Hz, 2 H) 3.57 - 3.67 (m, 1 H) 3.67 - 3.74 (m, 2 H) 6.52 (d, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.71 (d, 1 H) 7.42 - 7.50 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H).

25 Fracción 2: Sólido de color blanco. Rendimiento: 6.6 mg. Tiempo de retención: 17.4 min. [Chiralpak AD-H, columna 4.6 x 100 mm, 5 mic; 20 mg/2 mL de EtOH; heptano/IPA; 85:15 (v:v); 1 mL/min]. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ [ppm] 1.06 - 1.18 (m, 2 H) 1.20 (s, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 1.24 - 1.42 (m, 4 H) 1.63 - 1.74 (m, 2 H) 1.91 - 2.01 (m, 2 H) 2.04 - 2.19 (m, 3 H) 2.75 (br. s., 1 H) 3.19 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 3.57 - 3.66 (m, 1 H) 3.66 - 3.74 (m, 2 H) 6.52 (d, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.72 (d, 1 H) 7.43 - 7.50 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H). La estereoquímica absoluta de los compuestos en la Fracción 1 y la Fracción 2 no se determina.

Ejemplo 25 (Compuesto 269)

30 N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



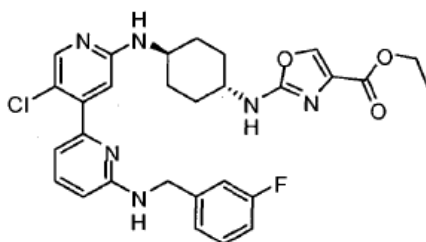
Una mezcla de 5'-cloro-2',5'-difluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (30 mg, 0.088 mmol) y trans-ciclohexano-1,4-diamina (81 mg, 0.706 mmol) en DMSO (0.3 mL) en atmósfera de argón en un tubo sellado se calentó a 103 °C, durante 18 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DMSO y

se filtró a través de un filtro de jeringa. La purificación por HPLC provee la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal del ácido trifluoroacético. Rendimiento: 22.3 mg. LCMS (m/z): 434.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.57 min.

5 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ [ppm] 1.22 (dd, J=12.91, 4.30 Hz, 2 H) 1.31 - 1.65 (m, 6 H) 1.87 (ddd, J=11.05, 7.34, 3.91 Hz, 1 H) 2.07 (dd, 4 H) 3.00 - 3.13 (m, 1 H) 3.24 - 3.34 (m, 4 H) 3.50 - 3.64 (m, 1 H) 3.84 (dd, J=11.15, 2.93 Hz, 2 H) 6.79 (dd, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.20 (dd, 1 H) 7.93 (s, 1 H).

Ejemplo 26 (Compuesto 155)

Etil 2-(trans-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)oxazol-4-carboxilato

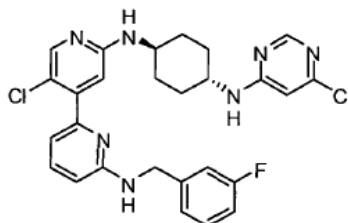


10 Una mezcla de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (25 mg, 0.059 mmol), etilo 2-clorooxazol-4-carboxilato (12.88 mg, 0.073 mmol), trietilamina (0.041 mL, 0.293 mmol) en dioxano (1 mL) se calentó a 80 °C, durante ~20 hr. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en DMSO y purificó mediante HPLC proporcionando el etil 2-(trans-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)oxazol-4-carboxilato como su sal del ácido trifluoroacético. Rendimiento: 7.1 mg. LCMS (m/z): 565.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.85 min.

15

Ejemplo 27 (Compuesto 156)

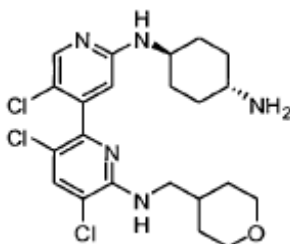
5'-cloro-N2'-(trans-4-(6-cloropirimidin-4-il-amino)ciclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



20 Una mezcla de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (25 mg, 0.059 mmol), 4,6-dicloropirimidina (10.93 mg, 0.073 mmol), trietilamina (0.020 mL, 0.147 mmol) en dioxano (1 mL) se calentó a 80 °C, durante ~16 hr. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en DMSO y purificó mediante HPLC proporcionando el 5'-cloro-N2'-(trans-4-(6-cloropirimidin-4-il-amino)ciclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal del ácido trifluoroacético. Rendimiento: 18 mg. LCMS (m/z): 538.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.82 min.

Ejemplo 28 (Compuesto 266)

N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5,5'-triclora-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1: Preparación de 6-bromo-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina

5 A una solución de 2-bromo-6-fluoropiridina (3 g, 17.05 mmol) en DMSO (8 mL), se le adicionó (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (3.10 g, 20.46 mmol) y trietilamina (5.68 mL, 40.9 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C, durante 18 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1x), agua (1x), salmuera (1x), se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel proporcionando el 6-bromo-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina como un sólido de color blanco. Rendimiento: 4.24 g. LCMS (m/z): 270.9/273.0 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.78 min.

Etapa 2: Preparación de 6-bromo-3,5-dicloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina

10 Etapa 2a: A una solución de 6-bromo-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (20 g, 74 mmol) en acetonitrilo (240 mL), se le adicionó NCS (9.85 g, 74 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C, durante 3 hr. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se diluyó con salmuera (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, EtOAc/heptano = 0/100 a 50/50] proporcionando el 6-bromo-5-cloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (12 g) y una mezcla de 6-bromo-3,5-dicloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina/6-bromo-3-cloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (5 g, proporción -2:3).

20 Etapa 2b: A una solución de una mezcla de 6-bromo-3,5-dicloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina/6-bromo-3-cloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (4.5g, proporción ~2:3) en acetonitrilo (40 mL), se le adicionó NCS (1.250 g, 9.36 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C, durante 50 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 120 g, EtOAc/heptano] proporcionando la 6-bromo-3,5-dicloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina como un sólido de color blanco. Rendimiento: 2.25 g. LCMS (m/z): 340.9 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.11 min.

Etapa 3: Preparación de 3,5,5'-tricloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina

25 Una mezcla de 6-bromo-3,5-dicloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (1 g, 2.94 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (0.774 g, 4.41 mmol), aducto de PdCl₂(dppe).CH₂Cl₂ (0.240 g, 0.294 mmol) en DME (12 mL) y solución acuosa 2M de Na₂CO₃ (4 mL, 2.94 mmol) en un tubo sellado se calentó a 90 °C, durante 2 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (~100 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica separada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 80 g, EtOAc/heptano = 0/100 a 30/70 durante 25 min] proporcionando la 3,5,5'-tricloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina como un líquido incoloro. Rendimiento: 510 mg. LCMS (m/z): 391.9 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.14 min.

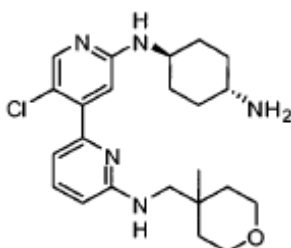
35 Etapa 4: Preparación de la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5,5'-tricloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

40 Una mezcla de 3,5,5'-tricloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (35 mg, 0.090 mmol) y trans-ciclohexano-1,4-diamina (10.23 mg, 0.090 mmol) en DMSO (0.3 mL) en atmósfera de argón en un tubo sellado se calentó a 100 °C, durante 18 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa. La purificación por HPLC provee la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5,5'-tricloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal del ácido trifluoroacético. Rendimiento: 38 mg. LCMS (m/z):486.0 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.70 min.

¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ [ppm]1.28 (dd, J=13.11, 4.11 Hz, 2 H) 1.34 - 1.48 (m, 2 H) 1.49 - 1.69 (m, 4 H) 1.85 - 2.01 (m, 1 H) 2.10 (d, J=12.13 Hz, 2 H) 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 3.07 - 3.20 (m, 1 H) 3.31 - 3.40 (m, 4 H) 3.65 - 3.75 (m, 1 H) 3.91 (dd, J=11.35, 2.74 Hz, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H).

45 **Ejemplo 29 (Compuesto 311)**

N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1: Preparación del 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (siguiendo la referencia: WO2005/058860)

5 A una solución de tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (2 g, 18.00 mmol) en THF (10 mL) a 0 - 5 °C se le adicionó lentamente LHMDs (21.59 mL, 21.59 mmol). La mezcla se agitó, durante 1.5 hr 0 °C. Se adicionó lentamente yodometano (3.37 mL, 54.0 mmol) y se continuó la agitación durante 30 min a ~0 °C y ~2 hr a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se diluyó cuidadosamente con HCl 1N acuoso (30 mL) y EtOAc (5 mL) y se concentró. El residuo resultante se recogió en éter dietílico y la capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo* proporcionando el 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo en bruto como un aceite de color naranja, el cual se utilizó directamente en la siguiente reacción sin una purificación adicional. Rendimiento: 1.8 g. LCMS (m/z): 126.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.44 min.

Etapa 2: Preparación de la (4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina

15 A una solución de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (1.8 g, 14.38 mmol) en THF (30 mL), se le adicionó cuidadosamente LAH 1M/THF (21.57 mL, 21.57 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó, durante 15 min a 0 °C, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por ~3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le adicionó cuidadosamente agua (0.9 mL), NaOH 1N acuoso (2.7 mL) y agua (0.9 mL) [Precaución: desarrollo de gas!]. La mezcla se agitó vigorosamente por 30 min. El precipitado se separó por filtración y se aclaró con THF. La solución se concentró *in vacuo* proporcionando la (4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en bruto como un sólido de color amarillento, la cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional. Rendimiento: 1.54 g. LCMS (m/z): 130.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.21 min.

20 Etapa 3: Preparación de 6-bromo-N-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina

25 A una solución de 2-bromo-6-fluoropiridina (619 mg, 3.52 mmol) en DMSO (3 mL), se le adicionó (4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (500 mg, 3.87 mmol) y trietilamina (498 mg, 4.93 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C, durante 18 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1x), agua (1x), salmuera (1x), se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 24 g, EtOAc/heptano = 0/100 2 min, 0/100 a 40/60 2-25 min] proporcionando el 6-bromo-N-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina como un sólido de color blanco. Rendimiento: 750 mg. LCMS (m/z): 285.0/287.0 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.88 min.

Etapa 4: Preparación de 5'-cloro-2'-fluoro-N-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina

30 Una mezcla de 6-bromo-N-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (750 mg, 2.63 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (830 mg, 4.73 mmol), Aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (215 mg, 0.263 mmol) en DME (12 mL) y Na₂CO₃ 2M acuoso (4 mL, 8.00 mmol) en un tubo sellado se calentó a 103 °C, durante 4 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (~50 mL) y solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica separada se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (2x), se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, 20 min, EtOAc/heptano = 0/100, durante 2 min, a continuación EtOAc/heptano = 5/95 a 50/50 durante 18 min, a continuación EtOAc/heptano = 50/50] proporcionando la 5'-cloro-2'-fluoro-N-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina como un aceite incoloro. Rendimiento: 691 mg. LCMS (m/z): 336.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.66 min.

40 Etapa 5: Preparación de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

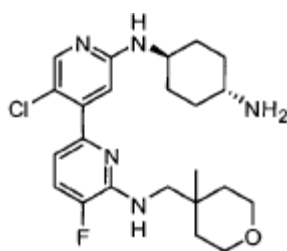
45 Una mezcla de 5'-cloro-2'-fluoro-N-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (50 mg, 0.149 mmol), trans-ciclohexano-1,4-diamina (136 mg, 1.191 mmol), DIPEA (30.1 mg, 0.298 mmol) en DMSO (0.5 mL) se calentó a 107 °C, durante 16 hr. La mezcla se diluyó con EtOAc y solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se separó por

filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en DMSO/agua (1/1), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC, proporcionando la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal del ácido trifluoroacético. Rendimiento: 59.5 mg. LCMS (m/z): 430.3 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.48 min.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ [ppm] 1.13 (s, 3 H) 1.33 - 1.49 (m, 4 H) 1.49 - 1.68 (m, 4 H) 2.06 - 2.23 (m, 4 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.37 (s, 2 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 3 H) 6.77 (s, 1 H) 6.90 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.81 - 7.91 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H).

Ejemplo 30 (Compuesto 312)

N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



10

Etapa 1: Preparación de la 3,6-difluoro-N-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina

Una mezcla de 2,3,6-trifluoropiridina (858 mg, 6.45 mmol), (4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (1000 mg, 7.74 mmol) y trietilamina (2.158 mL, 15.48 mmol) en NMP (16 mL) se calentó a 70 °C, durante 1 hr. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (~100 mL), salmuera (~50 mL) y agua (~50 mL). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (1x), HCl 0.3N acuoso (2x), solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1x), salmuera (1x), se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo* para proveer la 3,6-difluoro-N-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina en bruto como un aceite incoloro, la cual se utilizó directamente en la siguiente reacción sin una purificación adicional. Rendimiento: 1.4 g. LCMS (m/z): 243.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.86 min.

15

20 Etapa 2: Preparación de 3-fluoro-6-metoxi-N-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina

A una solución de 3,6-difluoro-N-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (1.4 g, 5.78 mmol) en MeOH (14 mL), se le adicionó metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH, 7 mL, 30.8 mmol). La mezcla se calentó en una bomba de acero a 135 °C, durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se recogió en agua (200 mL), y el precipitado resultante se separó por filtración y se aclaró con agua. El sólido se disolvió en DCM. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 80 g, 20 min, EtOAc/heptano = 0/100 durante 2 min, a continuación EtOAc/heptano = 5/95 a 25/75 durante 23 min, EtOAc/heptano = 25/75] proporcionando la 3-fluoro-6-metoxi-N-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina como un sólido de color blanco crema. Rendimiento: 1.22 g. LCMS (m/z): 255.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.89 min.

30

Etapa 3: Preparación de 5-fluoro-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-ol

A la 3-fluoro-6-metoxi-N-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina en acetonitrilo (12 mL), se le adicionó yoduro de sodio (4.24 g, 28.3 mmol) y lentamente TMS-Cl (3.62 mL, 28.3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo (baño de aceite: 83 °C), durante 4 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y solución saturada acuosa de NaHCO₃. La mezcla se agitó vigorosamente por 15 min y se acidificó con solución acuosa 0.5N de NaHSO₄ y se continuó la agitación durante 5 min. La mezcla se neutralizó con solución saturada acuosa de NaHCO₃. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se separaron por filtración y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, 25 min, EtOAc/heptano = 5/95, durante 2 min, 5/95 a 50/50 durante 18 min, a continuación 50/50] proporcionando el 5-fluoro-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-ol como un aceite altamente viscoso incoloro. Rendimiento: 420 mg. LCMS (m/z): 241.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.55 min.

35

40

Etapa 4: Preparación del 5-fluoro-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-il trifluorometanosulfonato

A una solución de 5-fluoro-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-ol (420 mg, 1.748 mmol) y trietilamina (0.731 mL, 5.24 mmol) en DCM (16 mL), se le adicionó anhídrido trifluorometanosulfónico (0.443 mL, 2.62 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó, durante 2 hr a 0 °C y se vertió cuidadosamente en solución saturada acuosa de NaHCO₃ enfriada con hielo. La capa acuosa separada se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 24 g, EtOAc/heptano = 5/95, durante 2 min, a continuación EtOAc/heptano = 5/95 a 40/60 durante 13 min, a continuación EtOAc/heptano = 40/60] proporcionando el 5-fluoro-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-il trifluorometanosulfonato como un aceite incoloro. Rendimiento: 600 mg.

10 Etapa 5: Preparación de la 5'-cloro-2',5-difluoro-N-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina

Una mezcla de 5-fluoro-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopiridin-2-il trifluorometanosulfonato (600 mg, 1.611 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (565 mg, 3.22 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (132 mg, 0.161 mmol) en DME (8 mL) y Na₂CO₃ 2M acuoso (3 mL, 6.00 mmol) en un tubo sellado se calentó a 102 °C, durante 10 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (~100 mL) y solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica separada se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (2x), se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, EtOAc/heptano = 0/100 durante 3 min, EtOAc/heptano = 0/100 a 30/70 durante 17 min, a continuación EtOAc/heptano = 30/70] proporcionando la 5'-cloro-2',5-difluoro-N-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina como un aceite incoloro. Rendimiento: 490 mg. LCMS (m/z): 354.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 1.05 min.

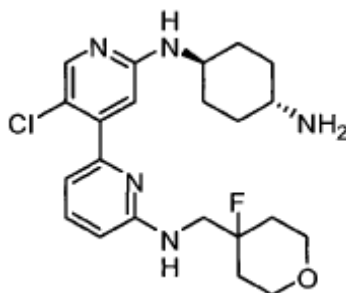
20 Etapa 6: Preparación de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

Una mezcla de 5'-cloro-2',5-difluoro-N-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (50 mg, 0.141 mmol), trans-ciclohexano-1,4-diamina (129 mg, 1.131 mmol), DIPEA (28.6 mg, 0.283 mmol) en DMSO (0.5 mL) se calentó a 107 °C, durante 16 hr. La mezcla se diluyó con EtOAc y solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en DMSO/agua (1/1), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC proporcionando la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal del ácido trifluoroacético. Rendimiento: 61.3 mg. LCMS (m/z): 448.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.62 min.

¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ [ppm] 1.06 (s, 3 H) 1.28 - 1.54 (m, 4 H) 1.54 - 1.65 (m, 4 H) 2.06 - 2.25 (m, 4 H) 3.09 - 3.22 (m, 1 H) 3.49 (s, 2 H) 3.57 - 3.72 (m, 3 H) 3.72 - 3.81 (m, 2 H) 6.86 (dd, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.31 (dd, 1 H) 7.99 (s, 1 H)

Ejemplo 31 (Compuesto 313)

35 N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1: Preparación del 4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (como se describe en WO2009/011836)

Etapa 1a: A una solución de DIPEA (6.12 mL, 35.0 mmol) en DCM (80 mL), se le adicionó trimetilsilil trifluorometanosulfonato (7.79 g, 35.0 mmol) seguido por una solución de tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (2 g, 17.52 mmol) en DCM (80 mL) a 0 °C. A la finalización de la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente, durante 2 hr. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se trató con hexano (200 mL). El precipitado se separó por filtración y la solución se concentró *in vacuo* proporcionando el trimetilsilil éter en bruto, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Etapa 1b: A una solución de trimetilsilil éter en bruto en DCM (100 mL), se le adicionó gota a gota una solución de N-fluorobencenosulfonimida (5.53 g, 17.52 mmol), disuelta en DCM (50 mL), a 0 °C. La mezcla se agitó, durante 3 hr a temperatura ambiente y la solución en bruto de 4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído se utilizó directamente en la siguiente reacción.

5 Etapa 2: Preparación de la 6-bromo-N-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina

A la 6-bromopiridin-2-amina (3.03 g, 17.50 mmol), se le adicionó la solución en bruto de 4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído en DCM. A la mezcla se le adicionó ácido acético (1.002 mL, 17.50 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (5.56 g, 26.3 mmol) en porciones. La mezcla se agitó, durante 2 hr a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó cuidadosamente con solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa acuosa separada se extrajo con DCM (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x), solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1x) y se concentró *in vacuo*. El residuo sólido resultante se disolvió en DCM (100 mL) y HCl 3M acuoso (60 mL). La capa orgánica separada se extrajo con HCl 3M acuoso (3x 20 mL). Las capas ácidas combinadas se lavaron con DCM (1x). Se adicionó NaHCO₃ sólido cuidadosamente a la solución ácida [Precaución: desarrollo de gas!] hasta pH >~8. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (2x) y EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con HCl 0.3M acuoso, y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, EtOAc/heptano = 5/95, durante 3 min, a continuación EtOAc/heptano = 5/95 a 30/70 durante 15 min, a continuación EtOAc/heptano = 30/70] proporcionando la 6-bromo-N-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina como un sólido de color blanco. Rendimiento: 1.82 g. LCMS (m/z): 288.9/291.0 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.84 min.

Etapa 3: Preparación de la 5'-cloro-2'-fluoro-N-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina

Una mezcla de 6-bromo-N-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (1 g, 3.46 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (1.092 g, 6.23 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.282 g, 0.346 mmol) en DME (13 mL) y Na₂CO₃ 2M acuoso (5.19 mL, 10.38 mmol) en un tubo sellado se calentó a 100 °C, durante 2 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (~50 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica separada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x), se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 80 g, EtOAc/heptano = 5/95, durante 4 min, a continuación EtOAc/heptano = 5/95 a 50/50 durante 18 min, a continuación EtOAc/heptano = 50/50] proporcionando la 5'-cloro-2'-fluoro-N-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina como un aceite incoloro. Rendimiento: 1.00 g. LCMS (m/z): 340.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.67 min.

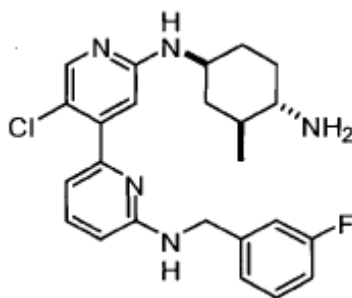
Etapa 4: Preparación de la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

Una mezcla de 5'-cloro-2'-fluoro-N-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (75 mg, 0.221 mmol) y trans-ciclohexano-1,4-diamina (202 mg, 1.766 mmol) en DMSO (1 mL) en atmósfera de argón en un tubo sellado se calentó a 103 °C, durante 18 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica separada se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en DMSO/agua (~2/1), se filtró a través de un filtro de jeringa. La purificación por HPLC provee N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal del ácido trifluoroacético. El material se disolvió en MeOH (~3 mL), se filtró a través de VariPure(TM)IPE [500 mg por tubo de 6 mL; 0.9 mmol (nominal); parte no.: PL3540-C603VP], se eluyó con MeOH (15 mL) y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo/agua (~3/1) y se liofilizó proporcionando la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina. Rendimiento: 58 mg. LCMS (m/z): 434.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.50 min.

¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ [ppm] 1.32 (d, J=9.78 Hz, 4 H) 1.73 - 1.88 (m, 4 H) 1.91 - 1.99 (m, 2 H) 2.08 (d, J=9.78 Hz, 2 H) 2.67 - 2.78 (m, 1 H) 3.57 - 3.73 (m, 5 H) 3.75 - 3.84 (m, 2 H) 6.60 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.78 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.34 - 7.55 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H).

Ejemplo 32 (Compuesto 152)

N2'-((1S,3S,4S)-4-amino-3-metilciclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina/N2'-((1R,3R,4R)-4-amino-3-metilciclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1: Preparación de 4-(dibencilamino)ciclohexanol

A una mezcla de 4-aminociclohexanol (3.51 g, 23.15 mmol) y K_2CO_3 (12.80 g, 93 mmol) en acetonitrilo (100 mL), se le adicionó bromuro de bencilo (5.64 mL, 47.5 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo, durante 17 hr. La mezcla en bruto se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se disolvió en agua y EtOAc. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2x ~100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se separaron por filtración y se concentraron *in vacuo* proporcionando el 4-(dibencilamino)ciclohexanol en bruto como un aceite viscoso, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional. Rendimiento: 6.12 g. LCMS (m/z): 296.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.59 min.

Etapa 2: Preparación de la 4-(dibencilamino)ciclohexanona (siguiendo la referencia WO96/07657)

A una solución de ácido oxalílico (2.03 mL, 20.31 mmol) en DCM (80 mL) a -60 °C, se le adicionó gota a gota DMSO (3.46 mL, 48.8 mmol). Después de agitar durante 5 min, se le adicionó lentamente una solución de 4-(dibencilamino)ciclohexanol (6 g, 20.31 mmol) en DCM (40 mL). La mezcla se agitó, durante 15 min y se le adicionó lentamente NEt_3 (14.3 mL, 103 mmol). Después de agitar durante 15 min, se eliminó el baño de hielo y la mezcla se agitó, durante otras 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (1x ~75 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO_2 , 120 g, EtOAc/hexano = 10/90 a 50/50] proporcionando la 4-(dibencilamino)ciclohexanona como un sólido de color blanco. Rendimiento: 5.5 g. LCMS (m/z): 294.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.58 min.

Etapa 3: Preparación de la (2S,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanona/(2R,4R)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanona

Una solución de 4-(dibencilamino)ciclohexanona (4 g, 13.63 mmol) en THF (27 mL), se le adicionó a $KHMDS$ /tolueno (32.7 mL, 16.36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante 15 min a temperatura ambiente. Se le adicionó gota a gota trietilborano (1M en THF, 17.72 mL, 17.72 mmol), y la mezcla se dejó agitar unos 30 minutos adicionales. Se le adicionó yodometano (1.6 mL, 25.7 mmol) y la mezcla se agitó, durante 20 hr a temperatura ambiente. Se adicionó solución acuosa 1M de NaOH (~25 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente por 3 hr. La mezcla se extrajo con EtOAc (4x ~100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se separaron por filtración, y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO_2 , 125 g, EtOAc/hexano = 0/100 a 20/80]. Las fracciones se combinaron y se concentraron *in vacuo*, proporcionando la (2S,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanona/(2R,4R)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanona como un aceite altamente viscoso, que se convirtió parcialmente en un sólido de color blanco. Rendimiento: 3.1g. LCMS (m/z): 308.2[M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.65 min (isómero principal). Proporción de isómero principal/menor: ~9:1.

Etapa 4: Preparación de (1R,2S,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanol/(1S,2R,4R)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanol.

A una solución de (2S,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanona/(2R,4R)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanona (3.1 g, 10.08 mmol) en THF (55 mL) a -78 °C, se le adicionó gota a gota L-selectrida (15.13 mL, 15.13 mmol). Después de agitar durante 5 min a -78 °C, la mezcla se dejó calentar hasta 0 °C. La agitación se continuó durante 18 hr mientras la mezcla de la mezcla de reacción se calentó de 0 °C a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó cuidadosamente con NaOH acuoso 1N (15 mL) y se agitó vigorosamente durante 3 hr. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x ~100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (~100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se separaron por filtración y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO_2 , 120 g, EtOAc/hexano= 0/100 a 20/80 durante-25 min; EtOAc/hexano = 20/80 a 40/60 durante 5 min] proporcionando el (1R,2S,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanol/(1S,2R,4R)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanol como un líquido incoloro. Rendimiento: 2.83 g. LCMS (m/z): 310.3 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.66 min.

Etapa 5: Preparación de la (1S,3S,4S)-4-azido-N,N-dibencil-3-metilciclohexanamina/(1R,3R,4R)-4-azido-N,N-dibencil-3-metilciclohexanamina

Una mezcla de DIAD (5.03 mL, 25.9 mmol) y trifetilfosfina (6.78 g, 25.9 mmol) en THF (35 mL) se dejó formar una sal. Después de 30 min, se le adicionaron una solución de (1R,2S,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanol/(1S,2R,4R)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexanol (2 g, 6.46 mmol) y difenil fosforazidato (2.507 mL, 11.63 mmol) en THF (25 mL), y la mezcla se agitó, durante 20 hr a 55 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se separó por filtración y se concentró *in vacuo* proporcionando la (1S,3S,4S)-4-azido-N,N-dibencil-3-metilciclohexanamina/(1R,3R,4R)-4-azido-N,N-dibencil-3-metilciclohexanamina en bruto como un aceite de color naranja, la cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 335.1 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.81 min.

Etapa 6: Preparación de la (1S,3S,4S)-N1,N1-dibencil-3-metilciclohexano-1,4-diamina/(1R,3R,4R)-N1,N1-dibencil-3-metilciclohexano-1,4-diamina

A una solución de (1S,3S,4S)-4-azido-N,N-dibencil-3-metilciclohexanamina/(1R,3R,4R)-4-azido-N,N-dibencil-3-metilciclohexanamina (2.174 g, 6.5 mmol) en ácido acético (50 mL) se le adicionó lentamente polvo de Zn (0.638 g, 9.75 mmol). La mezcla se agitó, durante 30 min a temperatura ambiente. Se adicionó más polvo de Zn (150 mg) y se continuó la agitación durante ~15min. La mezcla se diluyó cuidadosamente con HCl 1N acuoso y éter dietílico. La capa acuosa separada se extrajo con éter dietílico (5x ~100 mL). La capa acuosa se liofilizó parcialmente y se concentró a sequedad *in vacuo*. El residuo resultante se diluyó con HCl 1N acuoso y se repitió la concentración a sequedad. La dilución con HCl 1N y la concentración se repitieron. El residuo resultante se disolvió en agua/acetronitrilo y se liofilizó para proveer la (1S,3S,4S)-N1,N1-dibencil-3-metilciclohexano-1,4-diamina/(1R,3R,4R)-N1,N1-dibencil-3-metilciclohexano-1,4-diamina en bruto, como un sólido esponjoso de color blanco. El material en bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional. Rendimiento: 2.292 g. LCMS (m/z): 309.3 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.50 min.

Etapa 7: Preparación de tert-butil (1S,2S,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexilcarbamato/tert-butil (1R,2R,4R)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexilcarbamato

A la (1S,3S,4S)-N1,N1-dibencil-3-metilciclohexano-1,4-diamina/(1R,3R,4R)-N1,N1-dibencil-3-metilciclohexano-1,4-diamina (1.851 g, 6 mmol) en dioxano (200 mL) y solución saturada acuosa de NaHCO₃ (100 mL), se le adicionó BOC-anhídrido (2.438 mL, 10.50 mmol), disuelto en dioxano (~5 mL). La suspensión de color blanco resultante se agitó vigorosamente, durante 18 hr. La mezcla se extrajo con DCM (4x 300 mL) y EtOAc (1x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 120 g, DCM/MeOH = 100/0 a 95/5]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron *in vacuo* proporcionando el tert-butil (1S,2S,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexilcarbamato/tert-butil (1R,2R,4R)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexilcarbamato. Rendimiento: 778 mg. LCMS (m/z): 409.2 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.84 min.

Etapa 8: Preparación de tert-butil (1S,2S,4S)-4-amino-2-metilciclohexilcarbamato/tert-butil (1R,2R,4R)-4-amino-2-metilciclohexilcarbamato

Una mezcla de tert-butil (1S,2S,4S)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexilcarbamato/tert-butil (1R,2R,4R)-4-(dibencilamino)-2-metilciclohexilcarbamato (750 mg, 1.836 mmol) y catalizador de Pearlman (290 mg, 2.73 mmol) en EtOH (35 mL) se hidrogenó en una bomba de acero en una atmósfera de H₂ (presión ~75 psi), durante 16 hr. La bomba de acero se purgó con Argón, se adicionaron Celite y metanol. La mezcla se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo de color blanco resultante se disolvió en acetonitrilo/agua (1:1) y se liofilizó produciendo el tert-butil (1S,2S,4S)-4-amino-2-metilciclohexilcarbamato/tert-butil (1R,2R,4R)-4-amino-2-metilciclohexilcarbamato en bruto, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional. Rendimiento: 412 mg. LCMS (m/z): 173.2/229.3 [M+H]⁺; Tiempo de retención = 0.54 min.

Etapa 9: Preparación de N2'-((1S,3S,4S)-4-amino-3-metilciclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina/N2'-((1R,3R,4R)-4-amino-3-metilciclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

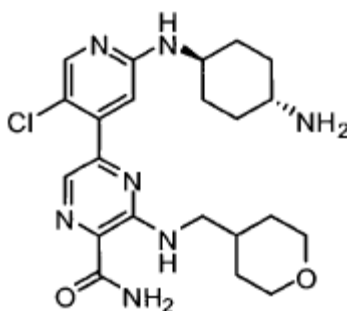
Etapa 9a: Una mezcla del **Intermedio B** (la preparación del intermedio B se describe en la sesión intermedia que está delante de los Ejemplos) (25 mg, 0.075 mmol), tert-butil (1S,2S,4S)-4-amino-2-metilciclohexilcarbamato/tertbutil (1R,2R,4R)-4-amino-2-metilciclohexilcarbamato (25.8 mg, 0.113 mmol), trietilamina (28 µL, 0.201 mmol) en DMSO (0.25 mL) se calentó a 100 °C, durante 3 días. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 mL) y solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 mL). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron por filtración y se concentraron *in vacuo* proporcionando el tert-butil (1S,2S,4S)-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)-2-

metilciclohexilcarbamato/tert-butil (1R,2R,4R)-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)-2-metilciclohexilcarbamato en bruto, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

5 Etapa 9b: A una solución de tert-butil (1S,2S,4S)-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)-2-metilciclohexilcarbamato/tert-butil (1R,2R,4R)-4-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)-2-metilciclohexilcarbamato en bruto disuelto en MeOH (3 mL), se le adicionó HCl 4M/dioxano (9 mL, 36.0 mmol). La mezcla se agitó, durante 1 hr y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en DMSO, se filtró con un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC proporcionando la N2'-((1S,3S,4S)-4-amino-3-metilciclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina/N2'-((1R,3R,4R)-4-amino-3-metilciclohexil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como la sal del ácido trifluoroacético. Rendimiento: 28.1 mg. LCMS (*m/z*): 440.1 [M+H]⁺;
10 Tiempo de retención = 0.62 min.

Ejemplo 33 (Compuesto 224)

5-(2-(trans-4-aminociclohexilamino)-5-cloropiridin-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazina-2-carboxamida



Etapa 1. Preparación de 5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazina-2-carboxamida:

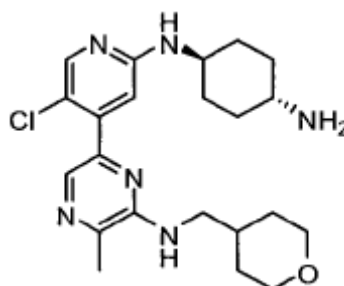
15 La 3-cloro-6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (0.0342 g, 0.096 mmol), CuCN (0.034 g, 0.383 mmol), y dppf (0.085 g, 0.153 mmol) se disolvieron en dioxano (1.5 ml). A continuación, la solución se desgasificó mediante burbujeo con argón, durante 5 min. Luego, se trató con Pd₂(dba)₃ (0.035 g, 0.038 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100°C, durante 5 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, luego se concentró *in vacuo* para proporcionar 0.110 g de la 5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazina-2-carboxamida. LCMS (*m/z*): 366 (MH⁺), tiempo de retención = 0.89 min.
20

Etapa 2. Preparación de 5-(2-(trans-4-aminociclohexilamino)-5-cloropiridin-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazina-2-carboxamida:

25 La 5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazina-2-carboxamida (0.035 g, 0.096 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml). Esta se trató con 1,4-diaminociclohexano (0.109 g, 0.957 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100°C, durante 4 hr. El material se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa para proporcionar 0.0053 g de la 5-(2-(trans-4-aminociclohexilamino)-5-cloropiridin-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazina-2-carboxamida como la sal de TFA. LCMS (*m/z*): 460.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.54 min.

30 Ejemplo 34 (Compuesto 231)

trans-N1-(5-cloro-4-(5-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina



Etapa 1. Preparación de 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)pirazina-2-amina:

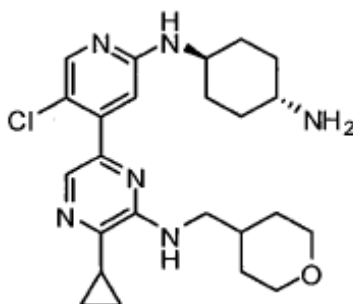
La 3-cloro-6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (0.0275 g, 0.077 mmol), ácido metilborónico (0.014 g, 0.231 mmol), y carbonato de sodio (0.100 ml, 0.200 mmol, solución acuosa 2M) se disolvieron en DME (1.0 ml). A continuación, la solución se desgasificó mediante burbujeo con argón, durante 5 min. A continuación, se trató con aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.013 g, 0.015 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 105°C, durante 20 min. Otra vez se adicionaron los reactivos anteriores, en las mismas cantidades a la mezcla de reacción y se continuó el calentamiento en el microondas a 115°C, durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación, se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró *in vacuo* para producir 0.0497 g de una mezcla de 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazina-2-amina y 6-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2-amina.

Etapa 2. Preparación de trans-N1-(5-cloro-4-(5-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina:

La mezcla de la 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazina-2-amina y 6-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-3-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2-amina (0.025 g, 0.074 mmol) y (0.023 g, 0.074 mmol) respectivamente se disolvió en DMSO (1 ml). Esta se trató con 1,4-diaminociclohexano (0.085 g, 0.742 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100°C, durante 18 hr. El material se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa para proporcionar 0.0047 g de la trans-N1-(5-cloro-4-(5-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina como la sal de TFA. LCMS (*m/z*): 431.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.49 min.

Ejemplo 35 (Compuesto 240)

trans-N1-(5-cloro-4-(5-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina



Etapa 1. Preparación de 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-ciclopropil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina:

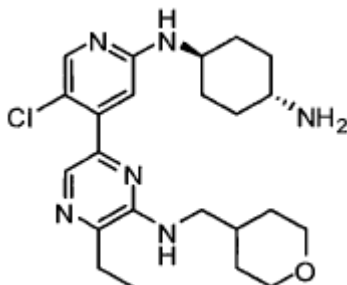
La 3-cloro-6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (0.0316 g, 0.088 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (0.026 g, 0.177 mmol), y fosfato de potasio (0.113 g, 0.531 mmol) se disolvieron en una mezcla de tolueno (1 ml) y H₂O (0.170 ml). A continuación, la solución se desgasificó mediante burbujeo con argón, durante 5 min. En este momento se trató con el aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.014 g, 0.018 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 115°C, durante 25 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar 0.0445 g del producto en bruto. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 20 EtOAc / 80 heptano a 70 EtOAc / 30 heptano proporcionó 0.0271 g (84%) de la 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-ciclopropil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina. LCMS (*m/z*): 363.1 (MH⁺), tiempo de retención = 1.06 min.

Etapa 2. Preparación de trans-N1-(5-cloro-4-(5-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina:

La 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-ciclopropil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (0.0267 g, 0.074 mmol) se disolvió en DMSO (1 ml). Esta se trató con 1,4-diaminociclohexano (0.084 g, 0.736 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100°C, durante 4 hr. Se adicionó más 1,4-diaminociclohexano (0.084 g, 0.736 mmol) y trietilamina (0.0204 ml, 0.028 g, 0.294 mmol). El calentamiento a 100°C, se continuó durante 17 hr. La mezcla de reacción se purificó utilizando HPLC preparativa. El material se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa para producir 0.0240 g de trans-N1-(5-cloro-4-(5-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina como la sal de TFA. LCMS (*m/z*): 457.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.60 min.

Ejemplo 36 (Compuesto 241)

trans-N1-(5-cloro-4-(5-etil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina



Etapas 1. Preparación de 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-etil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2-amina:

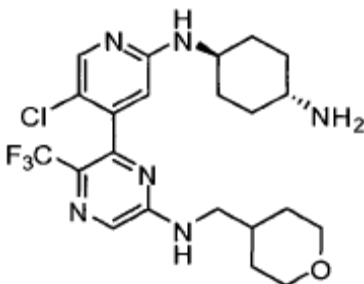
- 5 La 3-cloro-6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (0.0347 g, 0.097 mmol), ácido etilborónico (0.014 g, 0.194 mmol), y carbonato de sodio (0.126 ml g, 0.253 mmol, solución acuosa 2 M) se disolvieron en DME (1 ml). A continuación, la solución se desgasificó mediante burbujeo con argón, durante 5 min. En este momento se trató con el aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.016 g, 0.019 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 115°C, durante 25 min. Se adicionó más ácido etilborónico (0.014 g, 0.194 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.016 g, 0.019 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 115°C, durante 25 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró *in vacuo* para proveer 0.0709 g del producto en bruto. El material se purificó utilizando el ISCO con una columna de SiO₂ de 4 g. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 20 EtOAc/80 heptano a 70 EtOAc/30 heptano proporcionó 0.0049 g (14%) de la 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-etil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2-amina. LCMS (*m/z*): 351.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.97 min.

Etapas 2. Preparación de la trans-N1-(5-cloro-4-(5-etil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina:

- 20 La 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-3-etil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2-amina (0.0053 g, 0.015 mmol) se disolvió en DMSO (1 ml). Esta se trató con 1,4-diaminociclohexano (0.017 g, 0.151 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100°C, durante 4 hr. Se adicionó más 1,4-diaminociclohexano (0.017 g, 0.151 mmol) y trietilamina (0.0084 ml, 0.012 g, 0.060 mmol). El calentamiento a 100°C, se continuó durante 17 hr. La mezcla de reacción se purificó utilizando HPLC preparativa. El material se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa para proporcionar 0.0040 g de la trans-N1-(5-cloro-4-(5-etil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina como la sal de TFA. LCMS (*m/z*): 445.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.54 min.

Ejemplo 37 (Compuesto 255)

trans-N1-(5-cloro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino-3-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina



- 30 Etapas 1. Preparación de 6-cloro-5-yodo-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina:

La 6-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (0.250 g, 1.098 mmol) se disolvió en una mezcla de DMSO (4.30 ml) y H₂O (0.105 ml). Esta se enfrió a 0°C en un baño de hielo y a continuación se trató con N-yodosuccinimida (0.247 g, 1.098 mmol) mediante la adición en porciones. Una vez que se completó la adición la

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 24 hr. Se le adicionó más NIS (0.025 g, 0.111 mmol). La agitación a temperatura ambiente, se continuó durante 24 hr. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml). Esta se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar 0.410 g del producto en bruto. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 30 EtOAc / 70 heptano a 100 EtOAc proporcionó 0.2144 g (55%) de la 6-cloro-5-yodo-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina. LCMS (*m/z*): 353.9 (MH⁺), tiempo de retención = 0.92 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.37 (qd, 2 H) 1.59 (s, 2 H) 1.67 (d, *J*=12.91 Hz, 2 H) 1.77 - 1.94 (m, *J*=14.87, 7.63, 7.63, 3.52 Hz, 1 H) 3.25 (t, *J*=6.46 Hz, 2 H) 3.39 (td, *J*=11.74, 1.96 Hz, 2 H) 4.00 (dd, *J*=11.15, 3.72 Hz, 2 H) 4.80 (br. s., 1H) 7.62 (s, 1 H).

10 Etapa 2. Preparación del *t*-butil-6-cloro-5-iodopirazin-2-il((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato: la 6-cloro-5-yodo-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (0.0801 g, 0.227 mmol) se disolvió en DMF anhidro y se colocó en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se trató con hidruro de sodio (0.0109 g, 0.272 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) seguido por di-*t*-butildicarbonato (0.099 g, 0.453 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agita a 50°C, durante 24 hr. Se adicionó más NaH (0.0109 g, 0.072 mmol) y Boc₂O (0.099 g, 0.453 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 70°C, durante 18 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se vertió en salmuera (25 ml). Esta se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (3 x 25 ml) seguido por salmuera (1 x 25 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el solvente se eliminó *in vacuo* para producir 0.0846 g del producto en bruto. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 25 EtOAc / 75 heptano a 75 EtOAc / 25 heptano proporcionó 0.0569 g (55%) del *t*-butil-6-cloro-5-iodopirazin-2-il((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil) carbamato. LCMS (*m/z*): 454.0 (MH⁺), tiempo de retención = 1.20 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 - 1.46 (m, 4 H) 1.46 - 1.64 (m, 26 H) 1.81 - 2.02 (m, 2H) 3.26 - 3.42 (m, 3 H) 3.86 (d, *J*=7.04 Hz, 3 H) 3.96 (dd, *J*=11.54, 2.93 Hz, 3 H) 8.86 (s, 1 H).

Etapa 3. Preparación de 6-cloro-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina

25 El *t*-butil-6-cloro-5-iodopirazin-2-il((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (0.0569 g, 0.125 mmol), metil 2-cloro-2,2-difluoroacetato (0.047 ml, 0.063 g, 0.439 mmol), fluoruro de potasio (0.015 g, 0.251 mmol), y yoduro de cobre (I) (0.100 g, 0.527 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (0.80 ml) y se colocó en atmósfera de argón. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 115°C, durante 17 hr. Esta se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se vertió en salmuera (25 ml). Esta se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (1 x 25 ml) seguido por salmuera (1 x 25 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar 0.0401 g del producto en bruto. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 25 EtOAc/75 heptano a 100 EtOAc proporcionó 0.0569 g (55%) de la 6-cloro-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina. LCMS (*m/z*): 296.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.93 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.39 (qd, *J*=12.33, 4.50 Hz, 2 H) 1.68 (d, *J*=11.35 Hz, 3 H) 1.80 - 2.00 (m, *J*=14.87, 7.63, 7.63, 3.52 Hz, 1 H) 3.32 - 3.47 (m, 4 H) 4.01 (dd, *J*=11.35, 3.52 Hz, 2 H) 5.26 (br. s., 1 H) 7.76 (s, 1 H).

Etapa 4. Preparación de 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina

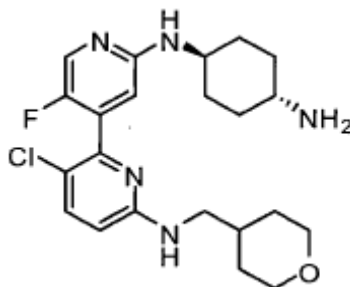
40 La 6-cloro-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (0.020 g, 0.068 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (0.036 g, 0.203 mmol), y carbonato de sodio (0.088 ml, 0.176 mmol, 2 M en H₂O) se disolvieron en DME (0.70 ml). A continuación, la solución se desgasificó mediante burbujeo con argón, durante 5 min. A continuación, se trató con aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (0.011 g, 0.014 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 110°C, durante 25 min. Se adicionaron ácido borónico (~0.036 g, 0.203 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (~0.011 g, 0.014 mmol). El calentamiento en el microondas se continuó a 45 110°C, durante 25 min. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. A continuación, el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar 0.0759 g del producto en bruto. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 25 EtOAc / 75 heptano a 100 EtOAc proporcionó 0.0178 g (67%) de la 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina. LCMS (*m/z*): 391.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.96 min.

50 Etapa 5. Preparación de la trans-*N*1-(5-cloro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino-3-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

La 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (0.0178 g, 0.046 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (1.0 ml) y se cargó en un vial de microondas. Esta se trató con trans-ciclohexano-1,4-diamina (0.052 g, 0.456 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100°C, durante 55 18 hr. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El material se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para proporcionar 0.0086 g (32%) de trans-*N*1-(5-cloro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino-3-(trifluorometil)pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina como la sal de TFA. LCMS (*m/z*): 485.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.63 min.

Ejemplo 38 (Compuesto 260)

N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3-cloro-5'-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación del ácido 2,5-difluoropiridin-4-ilborónico

5 La diisopropilamina (1.74 ml, 1.24 g, 12.20 mmol) se disolvió en THF anhidro (22 ml) y se coloca en atmósfera de argón. La solución se enfrió a -20°C y a continuación se trató con *n*-butil litio (7.66 ml, 12.25 mmol, 1.6 M en hexanos) mediante la adición lenta durante 10 min. La LDA formada recientemente (LDA = diisopropilamida de litio, este acrónimo se debe enumerar en la sesión general) a continuación se enfrió a -78°C y se trató con una solución de 2,5-difluoropiridina (1.05 ml, 1.33 g, 11.56 mmol) disuelta en anhidro THF (3 ml) mediante la adición lenta durante 10 30 min. Una vez que se completó la adición la mezcla de reacción se dejó agitar a -78°C , durante 4 hr. En este tiempo, la mezcla de reacción se trató con una solución de borato de triisopropilo (5.90 ml, 4.78 g, 25.4 mmol) disuelto en THF anhidro (8.6 ml) mediante la adición gota a gota. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente luego se agita a temperatura ambiente, durante una hora adicional. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó, adicionando NaOH acuoso al 4% (34 ml). Las capas se 15 separaron y la capa acuosa se enfrió en un baño de hielo. A continuación, se acidificó a pH = 4 con HCl 6N (~10 ml) sin dejar que la temperatura suba por encima de 10°C . A continuación se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos luego se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo resultante se trituró con Et_2O para proporcionar 0.8084 g (44%) de ácido 2,5-difluoropiridin-4-ilborónico.

20 Etapa 2. Preparación de 3-cloro-2',5'-difluoro-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina

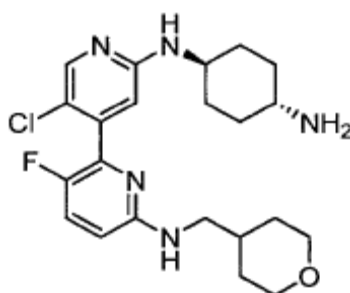
La 6-bromo-5-cloro-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (0.500 g, 1.64 mmol), ácido 2,5-difluoropiridin-4-ilborónico (0.260 g, 1.64 mmol), y carbonato de sodio (2.45 ml, 4.91 mmol, 2 M en H_2O) se disolvieron en DME (7.36 ml). A continuación, la solución se desgasificó mediante burbujeo con argón, durante 5 min. A continuación, se trató con aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (0.267 g, 0.327 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó en el 25 microondas a 105°C , durante 25 min. Se adicionó más ácido borónico (0.260 g, 1.64 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (0.267 g, 0.327 mmol), y H_2O (~2 ml). El calentamiento en el microondas se continuó a 110°C , durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. A continuación, el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar 1.2090 g del producto en bruto. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna en sílica gel. La elución utilizando 10 EtOAc / 90 heptano a 80 EtOAc / 20 heptano proporcionó 0.3584 g (65%) de 3-cloro-2',5'-difluoro-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina. LCMS (m/z):340.0 (MH^+), tiempo de retención = 0.90 min. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.37 (qd, 3 H) 1.60 (br. s., 2 H) 1.68 (d, $J=12.91$ Hz, 3 H) 1.84 (ddd, $J=11.15, 7.24, 4.30$ Hz, 1 H) 3.21 (t, $J=6.26$ Hz, 2 H) 3.32 - 3.45 (m, 3 H) 4.00 (dd, $J=11.15, 3.72$ Hz, 2 H) 4.74 (br. s., 1 H) 6.45 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H) 6.99 - 7.07 (m, 1 H) 7.51 (d, $J=8.61$ Hz, 1H) 8.12 (s, 1 H).

35 Etapa 3. Preparación de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3-cloro-5'-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

La 3-cloro-2',5'-difluoro-*N*-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (0.0509 g, 0.150 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (3.0 ml) y se cargó en un vial de microondas. Esta se trató con trans-ciclohexano-1,4-diamina (0.171 g, 1.498 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100°C , durante 18 hr. Se adicionó más trans-ciclohexano-1,4-diamina (0.171 g, 1.498 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C , durante 18 hr. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El material se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa para proveer 0.2410 g (30%) de la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3-cloro-5'-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como la sal de TFA. LCMS (m/z): 434.2 (MH^+), tiempo de retención = 0.55 min.

45 **Ejemplo 39 (Compuesto 282)**

N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-3-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

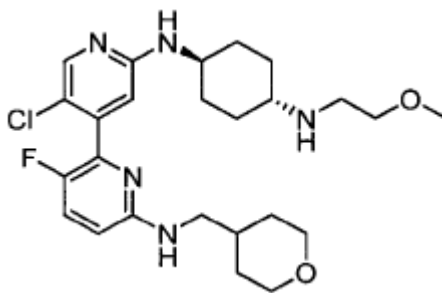


5 Etapa 1. Preparación de trans-N1-(5'-cloro-3,6-difluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)ciclohexano-1,4-diamina: A una solución de 5'-cloro-2',3,6-trifluoro-2,4'-bipiridina (95 mg, 0.388 mmol) en DMSO (2.5 mL), se le adicionó trans-1,4-diaminociclohexano (177 mg, 1.55 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C, durante 2 hr. La mezcla de reacción fría se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y concentró para proveer 137 mg de la trans-N1-(5'-cloro-3,6-difluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)ciclohexano-1,4-diamina en bruto que se usó sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 339.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.54 min

10 Etapa 2. Preparación de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-3-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A una solución de trans-N1-(5'-cloro-3,6-difluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)ciclohexano-1,4-diamina (79 mg, 0.388 mmol) en DMSO (1.5 ml), se le adicionó 4-aminometiltetrahidropiran (161 mg, 1.40 mmol). La mezcla se irradió por microondas a 180 °C, durante 1 hr en un vial de microondas sellado. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa y se liofilizó para proveer la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-3-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal de TFA. LCMS (m/z): 434.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.57 min.; 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 - 1.32 (m, 2 H) 1.32 - 1.49 (m, 1 H) 1.59 (d, *J*=12.91 Hz, 1 H) 1.68 - 1.83 (m, 1 H) 1.96 (dd, 2 H) 2.93 - 3.04 (m, 1 H) 3.06 (d, *J*=6.65 Hz, 1 H) 3.24 (t, *J*=10.76 Hz, 1 H) 3.54 - 3.70 (m, 1 H) 3.82 (dd, *J*=10.96, 2.74 Hz, 1 H) 6.53 (s, 1 H) 6.57 (dd, *J*=9.19, 2.93 Hz, 1 H) 7.41 (t, 1 H) 7.79 (d, *J*=3.91 Hz, 2 H) 8.04 (s, 1 H)

Ejemplo 40 (Compuesto 283)

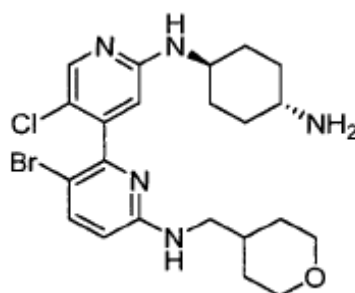
20 5'-cloro-3-fluoro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



25 Preparación de 5'-cloro-3-fluoro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A una mezcla de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-3-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina trifluoroacetato (30 mg, 0.055 mmol) y carbonato de sodio (23 mg, 0.22 mmol) en DMSO (0.75 ml), se le adicionó 2-metoxietil éster del ácido p-toluenosulfónico (15 mg, 0.066 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C, durante 20 hr en un vial de microondas sellado. La mezcla de reacción fría se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC de fase reversa y se liofilizó para proveer 5.0 mg de la 5'-cloro-3-fluoro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino) ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal de TFA. LCMS (m/z): 492.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.57 min.; 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.10 - 1.46 (m, 6 H) 1.64 - 1.74 (m, 2 H) 1.86 (br. s., 2 H) 1.95 - 2.09 (m, 2 H) 2.09 - 2.26 (m, 2 H) 2.58 (br. s., 1 H) 2.88 (t, *J*=5.09 Hz, 2 H) 3.17 (t, *J*=6.26 Hz, 2 H) 3.29 - 3.45 (m, 5 H) 3.53 (t, *J*=5.09 Hz, 3 H) 4.00 (dd, *J*=11.35, 3.52 Hz, 2 H) 4.34 - 4.47 (m, 1 H) 4.54 - 4.68 (m, 1 H) 6.35 - 6.48 (m, 2 H) 7.31 (t, *J*=8.80 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H).

Ejemplo 41 (Compuesto 286)

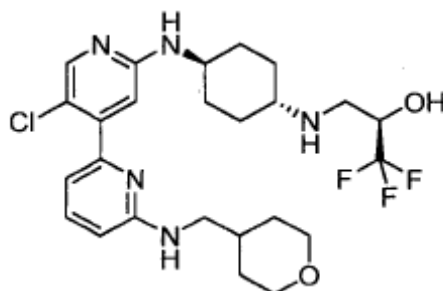
35 N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3-bromo-5'-cloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Preparación de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3-bromo-5'-cloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A una solución de 3-bromo-5'-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-6-amina (100 mg, 0.250 mmol) en DMSO (1 mL), se le adicionó trans-1,4-diaminociclohexano (114 mg, 0.998 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C, durante 19 hr. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa y se liofilizó para proveer 51 mg de la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3-bromo-5'-cloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal de TFA. LCMS (m/z): 494.2/496.1 (MH+), tiempo de retención = 0.61 min; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06 - 1.31 (m, 4 H) 1.31 - 1.49 (m, 2 H) 1.49 - 1.64 (m, 2 H) 1.64 - 1.82 (m, 1 H) 1.85 - 2.11 (m, 4 H) 2.93 - 3.12 (m, 3 H) 3.22 (t, J=10.96 Hz, 2 H) 3.61 (t, J=10.76 Hz, 1 H) 3.81 (dd, J=11.35, 2.74 Hz, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 6.48 (d, 1 H) 6.82 (br. s., 1 H) 6.94 (br. s., 1 H) 7.59 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=3.91 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H)

Ejemplo 42 Compuesto 288)

(R)-3-(trans-4-(5'-cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

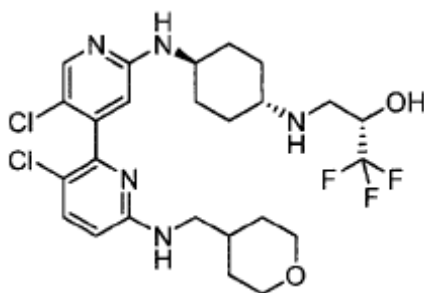


Etapa 1. Preparación de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A una solución de 5'-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-6-amina (500 mg, 1.55 mmol) en DMSO (7 mL), se le adicionó trans-1,4-diaminociclohexano (710 mg, 6.22 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C, durante 19 hr. La mezcla de reacción fría se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron para proveer 600 mg de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina. LCMS (m/z): 416.1 (MH+), tiempo de retención = 0.48 min.

Etapa 2. Preparación de (R)-3-(trans-4-(5'-cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol: A una solución de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (50 mg, 0.120 mmol) en 2-propanol (0.8 mL), se le adicionó (R)-(+)-3,3,3-trifluoro-1,2-epoxipropano (10.4 uL, 0.120 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C, durante 17 hr. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase reversa y se liofilizó para proveer 63 mg del (R)-3-(trans-4-(5'-cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol como su sal de TFA. LCMS (m/z): 528.3 (MH+), tiempo de retención = 0.53 min; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.08 - 1.34 (m, 4 H) 1.36 - 1.56 (m, 2 H) 1.61 (d, J=12.52 Hz, 2 H) 1.70 - 1.90 (m, 1 H) 2.04 (d, J=9.39 Hz, 3 H) 2.13 (d, J=11.74 Hz, 1 H) 2.97 - 3.19 (m, 4 H) 3.24 (t, J=10.76 Hz, 3 H) 3.64 (d, J=10.96 Hz, 1 H) 3.83 (dd, J=10.96, 2.74 Hz, 2 H) 4.36 - 4.50 (m, 2 H) 6.54 - 6.68 (m, 2 H) 6.70 (d, J=7.04 Hz, 0 H) 6.94 (br. s., 0 H) 7.23 (br. s., 0 H) 7.53 (br. s., 0 H) 8.04 (s, 0 H) 8.76 (br. s., 2 H)

Ejemplo 43 (Compuesto 289)

(S)-3-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



5 Etapa 1. Preparación de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A una solución de 3,5'-dicloro-2'-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-6-amina (500 mg, 1.40 mmol) en DMSO (8 mL), se le adicionó trans-1,4-diaminociclohexano (641 mg, 5.61 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C, durante 38 hr. La mezcla de reacción fría se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía instantánea, sobre sílica gel (gradiente diclorometano/metanol) para proveer 480 mg de la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina. LCMS (m/z): 450.2 (MH+), tiempo de retención = 0.55 min.

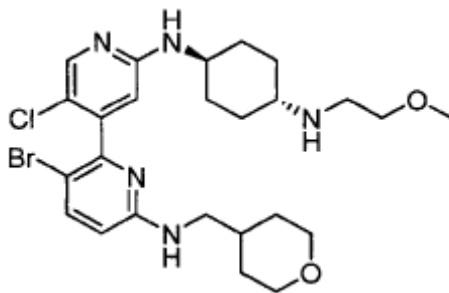
10 Etapa 2. Preparación del (S)-3-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol: A una solución de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (54 mg, 0.120 mmol) en 2-propanol (0.4 mL), se le adicionó (S)-(-)-3,3,3-trifluoro-1,2-epoxipropano (10.4 µL, 0.120 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C, durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase reversa y se liofilizó para proveer 32 mg del (S)-3-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol como su sal de TFA. LCMS (m/z): 562.3 (MH+), tiempo de retención = 0.70 min; 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01 - 1.33 (m, 4 H) 1.35 - 1.65 (m, 4 H) 1.64 - 1.84 (m, 1 H) 1.93 - 2.23 (m, 4 H) 2.94 - 3.18 (m, 4 H) 3.17 - 3.35 (m, 3 H) 3.53 - 3.69 (m, 1 H) 3.81 (dd, *J*=11.35, 2.74 Hz, 2 H) 4.33 - 4.48 (m, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 6.55 (d, 1 H) 6.82 (br. s., 1 H) 6.93 (br. s., 1 H) 7.23 (br. s., 1 H) 7.48 (d, 1H) 8.02 (s, 1 H) 8.72 (br. s., 2 H)

15

20

Ejemplo 44 (Compuesto 292)

3-bromo-5'-cloro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

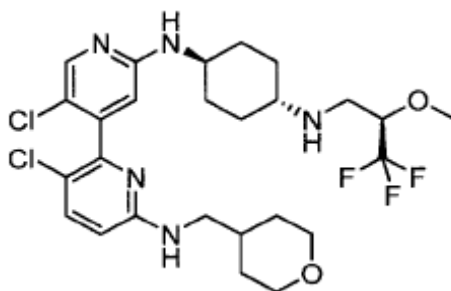


25 Preparación de la 3-bromo-5'-cloro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A una mezcla de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3-bromo-5'-cloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (30 mg, 0.061 mmol) y carbonato de sodio (19 mg, 0.18 mmol) en DMSO (0.6 ml), se le adicionó 2-metoxietil éster del ácido p-toluenosulfónico (21 mg, 0.091 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C, durante 20 hr en un vial de microondas sellado. La mezcla de reacción fría se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase reversa y se liofilizó para proveer 3.8 mg de la 3-bromo-5'-cloro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal de TFA. LCMS (m/z): 554.1 (MH+), tiempo de retención = 0.61 min.

30

Ejemplo 45 (Compuesto 295)

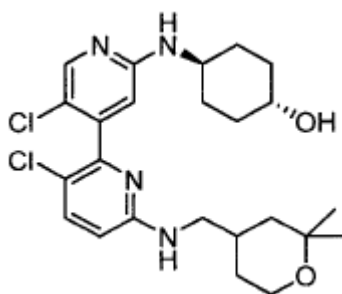
35 3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



5 Preparación de la 3,5'-dicloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A una solución de 3,5'-dicloro-2'-fluoro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (36 mg, 0.10 mmol) en DMSO (0.4 mL), se le adicionó trans-N1-((R)-3,3,3-trifluoro-2 metoxipropil)ciclohexano-1,4-diamina (48 mg, 0.20 mmol) y 2,6-lutidina (0.023 mL, 0.20 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C, durante 20 hr. La mezcla de reacción fría se purificó mediante HPLC de fase reversa y se liofilizó para proveer 11.4 mg de la 3,5'-dicloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal de TFA. LCMS (m/z): 576.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.68 min.

10 Ejemplo 46 (Compuesto 297)

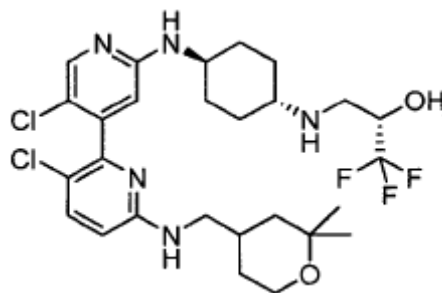
trans-4-(3,5'-dicloro-6-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexanol



15 Preparación del trans-4-(3,5'-dicloro-6-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexanol: A una solución del tert-butil 3,5'-dicloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (30 mg, 0.062 mmol) en DMSO (0.4 mL), se le adicionó trans-4-aminociclohexanol (36 mg, 0.31 mmol) y DIEA (0.022 mL, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a 135 °C, durante 3 hr. La mezcla de reacción fría se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y concentraron. El residuo resultante se volvió a disolver en ácido trifluoroacético (1 mL), se agitó por 15 min a temperatura ambiente, y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase reversa y se liofilizó para proveer 23 mg del trans-4-(3,5'-dicloro-6-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexanol como su sal de TFA. LCMS (m/z): 479.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.72 min; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (d, J=12.91 Hz, 2 H) 1.08 (s, 6 H) 1.15 -1.35 (m, 4 H) 1.54 (d, J=12.91 Hz, 2 H) 1.71 - 2.10 (m, 5 H) 3.00 (d, J=6.65 Hz, 2 H) 3.31 - 3.63 (m, 5 H) 6.47 (s, 1 H) 6.58 (d, 1 H) 7.50 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H)

25 Ejemplo 47 (Compuesto 298)

(2S)-3-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

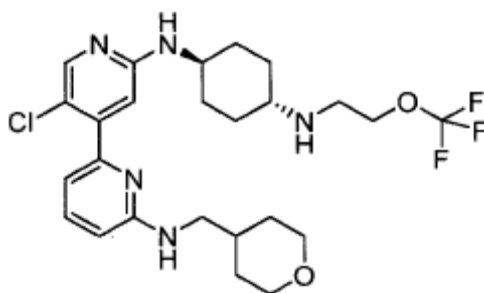


5 Etapa 1. Preparación de la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A una solución del tert-butil 3,5'-dicloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)carbamato (40 mg, 0.083 mmol) en DMSO (0.4 mL), se le adicionó trans-1,4-diaminociclohexano (47 mg, 0.41 mmol) y DIEA (0.029 mL, 0.17 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C, durante 2 hr. La mezcla de reacción fría se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron. El residuo resultante se volvió a disolver en ácido trifluoroacético (1 mL), se agitó por 15 min a temperatura ambiente, y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se recogió en DCM, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y concentró para proveer 39 mg de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina. LCMS (m/z): 478.4 (MH⁺), tiempo de retención = 0.64 min.

15 Etapa 2. Preparación del (S)-3-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol: A una solución de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (19 mg, 0.040 mmol) en 2-propanol (0.3 mL), se le adicionó (S)-(-)-3,3,3-trifluoro-1,2-epoxipropano (3.4 µL, 0.040 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C, durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase reversa y se liofilizó para proveer 9.1 mg de (2S)-3-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino) ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol como su sal de TFA. LCMS (m/z): 590.5 (MH⁺), tiempo de retención = 0.71 min; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.81 - 1.32 (m, 12 H) 1.33 - 1.66 (m, 4 H) 1.82 - 1.99 (m, 1 H) 1.99 - 2.21 (m, 4 H) 2.89 - 3.04 (m, 2 H) 3.04 - 3.19 (m, 2 H) 3.27 (d, J=2.35 Hz, 2 H) 4.40 (br. s., 1 H) 6.38 (s, 1 H) 6.55 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 6.77 (br. s., 1 H) 6.91 (br. s., 1 H) 7.21 (br. s., 1 H) 7.48 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1H)

Ejemplo 48 (Compuesto 301)

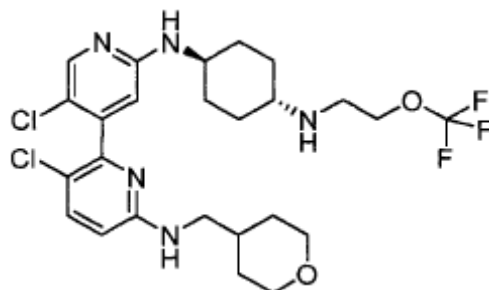
25 5'-cloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(2-(trifluorometoxi)etilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



30 Preparación de la 5'-cloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(2-(trifluorometoxi)etilamino) ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A una mezcla de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (42 mg, 0.10 mmol) y trietilamina (0.028 mL, 0.20 mmol) en cloroformo (0.4 ml), se le adicionó 2-(trifluorometoxi)etil trifluorometanosulfonato (39 mg, 0.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se purificó mediante HPLC de fase reversa, y se liofilizó para proveer 32 mg de la 5'-cloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(2-(trifluorometoxi) etilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal de TFA. LCMS (m/z): 528.4 (MH⁺), tiempo de retención = 0.53 min.; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 - 1.34 (m, 4 H) 1.35 - 1.54 (m, 2 H) 1.55 - 1.69 (m, 2 H) 1.73 - 1.89 (m, 1 H) 1.94 - 2.17 (m, 4 H) 3.04 - 3.15 (m, 1 H) 3.14 - 3.20 (m, 2 H) 3.20 - 3.30 (m, 2 H) 3.30 - 3.47 (m, 2 H) 3.55 - 3.72 (m, 1 H) 3.84 (dd, J=11.15, 2.54 Hz, 2 H) 4.35 (t, J=4.70 Hz, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 6.67 - 6.83 (m, 2 H) 7.05 (br. s., 0 H) 7.46 - 7.68 (m, 0 H) 8.06 (s, 0 H) 8.82 (d, J=3.52 Hz, 2 H)

Ejemplo 49 (Compuesto 302)

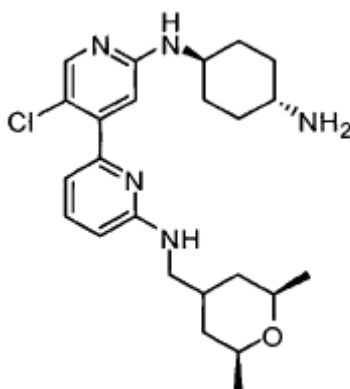
3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(2-(trifluorometoxi)etilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



- 5 Preparación de la 3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(2-(trifluorometoxi)etilamino) ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A una mezcla de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro- 2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (45 mg, 0.10 mmol) y trietilamina (0.028 mL, 0.20 mmol) en cloroformo (0.4 ml), se le adicionó 2-(trifluorometoxi)etil trifluorometanosulfonato (39 mg, 0.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se purificó mediante HPLC de fase reversa, y se liofilizó para proveer 29 mg de la 3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(2-(trifluorometoxi)etilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina como su sal de TFA. LCMS (m/z): 562.4 (MH+), tiempo de retención = 0.67 min.; 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 - 1.32 (m, 4 H) 1.36 - 1.52 (m, 2 H) 1.58 (d, *J*=12.91 Hz, 2 H) 1.65 - 1.84 (m, 1 H) 2.07 (d, *J*=10.56 Hz, 4 H) 2.99 - 3.17 (m, 3 H) 3.23 (t, *J*=10.76 Hz, 2 H) 3.35 (br. s., 2 H) 3.64 (br. s., 1 H) 3.72 - 3.89 (m, 2 H) 4.34 (t, *J*=4.89 Hz, 2 H) 6.32 - 6.47 (m, 1 H) 6.49 - 6.65 (m, 1 H) 6.67 - 7.10 (m, 2 H) 7.49 (d, *J*=9.00 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.75 (d, *J*=3.91 Hz, 1 H)
- 10
- 15

Ejemplo 50 (Compuesto 284)

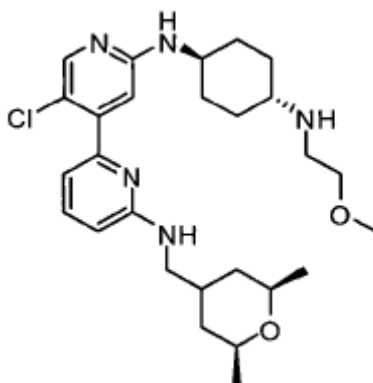
N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



- 20 La mezcla de 5'-cloro-N-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-amina **L** (30mg, 0.08 mmol), trans-1,4-ciclohexanodiamina (49mg, 0.43 mmol) y trietilamina (26mg, 0.25 mmol) en 1.5ml de DMSO se calentó en un recipiente de reacción a 110°C en un baño de aceite, durante 16h. La formación del producto deseado se confirmó por LC/MS. La solución de la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto en bruto se purificó mediante HPLC para proveer el producto deseado como sal de TFA. LCMS (m/z): 444.2/446.2 (MH+), tiempo de retención = 0.54 min.
- 25

Ejemplo 51 (Compuesto 285)

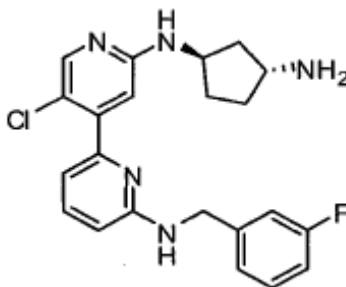
5'-cloro-N6-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



- 5 La mezcla de N2'-((trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((2R,6S)-2,6-dimetil tetrahidro-2H-piran-4-il) metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina **Compuesto 284** (20 mg, 0.045 mmol), 2-metoxietil éster del ácido p-toluenosulfónico (14mg, 0.06 mmol) y carbonato de sodio (9.6mg, 0.09 mmol) en 1ml de DMSO se calentó en un recipiente de reacción a 105°C en un baño de aceite, durante 3h. La formación del producto deseado se confirmó por LCMS, MH+ 502/504, 0.58min, con ~50% de conversión. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proveer el producto deseado como la sal de TFA. LCMS (m/z): 502.2/504.2, tiempo de retención = 0.56 min.

Ejemplo 52 (Compuesto 191)

- 10 N2'-((1R,3R)-3-aminociclopentil)-5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



- 15 Etapa 1. Preparación de la 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina: A la 2,6-dibromopiridina (7.1 g, 30.0 mmol), se le adicionó NMP (16 ml), (3-fluorofenil)metanamina (4.13 g, 33.0 mmol) y base de Huenig (5.76 ml, 33.0 mmol) se purgó con argón. La mezcla de reacción en bruto se agitó a 115-120 °C, durante 168 hr, seguido por LCMS. La mezcla en bruto se enfrió, se adicionaron 250 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), agua (2x), solución saturada salina (1x), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 120g, eluyendo de 0%-20% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 7.11 gramos del compuesto base como una base libre, utilizado sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 281.1/283.1 (MH+), tiempo de retención = 1.03 min.

Etapa 2. Preparación de la 5'-cloro-2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina:

- 25 A la 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina (2.0 g, 7.11 mmol), se le adicionó ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (1.996 g, 11.38 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.465 g, 0.569 mmol), DME (27 ml) y por último carbonato de sodio 2M (9.25 ml, 18.50 mmol). La reacción del producto en bruto se agitó a 100 °C, durante 3 hr, seguido por LCMS. La mezcla en bruto se enfrió, se adicionaron 25 ml de acetato de etilo y 20 ml de metanol, se filtró y concentró para proveer el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando a una columna de 120 g, eluyendo de 0%-20% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 1.259 gramos de compuesto base como base libre utilizado sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 332.2 (MH+), tiempo de retención = 0.92 min.

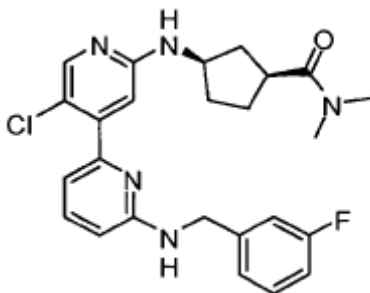
- 30 Etapa 3. Preparación de la (1S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclopentanol: A la 5'-cloro-2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina (75 mg, 0.226 mmol), se le adicionaron (1S,3R)-3-aminociclopentanol (68.6 mg, 0.678 mmol), NMP (0.75 ml) y trietilamina (0.158 ml, 1.130 mmol). La mezcla de reacción en bruto se agitó a 100 °C, durante 18 hr, y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de

reacción en bruto se enfrió, se filtró, y se purificó mediante LC preparativa. Las fracciones del producto se recolectaron, se adicionaron 50 mL de NaOH 1 M y 50 mL de EtOAc. La capa acuosa se eliminó, la capa orgánica se lavó con 50 mL de solución saturada salina, se secó sobre sulfato de sodio, y se redujo a masa constante. Se obtuvieron 28 mg del compuesto deseado. LCMS (m/z): 413.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.67 min.; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*, 25 °C) δ ppm 1.71 (d, J = 14.09 Hz, 1 H) 1.75 - 1.91 (m, 2 H) 1.97 - 2.05 (m, 1 H) 2.10 - 2.16 (m, 1 H) 2.61 (br. s., 1 H) 4.03 - 4.18 (m, 1 H) 4.39 (tt, J = 4.84, 2.59 Hz, 1 H) 4.55 (d, J = 5.09 Hz, 2 H) 5.19 (br. s., 2 H) 6.41 (d, J = 8.22 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 6.90 - 7.02 (m, 2 H) 7.05 - 7.18 (m, 2 H) 7.24 - 7.34 (m, 1 H) 7.43 - 7.55 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H).

Etapa 4. Preparación de la N^{2'}-((1R,3R)-3-aminociclopentil)-5'-cloro-N₆-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: Al (1S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclopentanol (28 mg, 0.068 mmol), se le adicionaron DCM (1 ml), diisopropil etilamina (0.030 ml, 0.170 mmol), luego cloruro de mesilo (5.81 μl, 0.075 mmol), se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hr, y se siguió por LCMS. Otros 3 uL de cloruro de mesilo se adicionaron y la mezcla de reacción se agitó unos 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. Se eliminó la DCM mediante evaporación con rotavapor, y el (1S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclopentilo en bruto LCMS (m/z): 491.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.76 min., se volvió a disolver en 2 mL de DMF. Se adicionaron azida de sodio (8.82 mg, 0.136 mmol) y diisopropil etilamina (0.030 ml, 0.170 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C, durante 18 horas, momento en el cual solo se observó la N^{2'}-((1R,3R)-3-azidociclopentil)-5'-cloro-N₆-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina por LCMS (m/z): 438.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.83 min. La mezcla de reacción resultante se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se eliminó, y la capa orgánica se lavó con agua (1x), luego solución saturada salina (1x), se secó sobre sulfato de sodio, y se redujo a masa constante. La N^{2'}-((1R,3R)-3-azidociclopentil)-5'-cloro-N₆-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina en bruto (20 mg, 0.046 mmol, LCMS (m/z): 438.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.83 min.), se disolvió en 1 mL de metanol, y se adicionó paladio sobre carbón al 10% (4.86 mg, 0.046 mmol), en atmósfera de argón. Se burbujeó H₂ en la solución mientras se agita, durante 1 hr a temperatura ambiente, y la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción en bruto se filtró sobre celite, se lavó con metanol, se redujo, se volvió a disolver en DMSO, se filtró y se purificó con LC preparativa. Las fracciones del producto resultantes se combinaron, a continuación se adicionaron 50 mL de NaOH 1 M y 50 mL de EtOAc. La capa acuosa se eliminó, la capa orgánica se lavó con solución saturada salina, se secó sobre sulfato de sodio, y se redujo a masa constante. Se obtuvieron 8 mg del compuesto deseado. LCMS (m/z): 412.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.58 min.; ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*, 25 °C) δ ppm 1.31 - 1.54 (m, 2 H) 1.71 - 1.86 (m, 4 H) 1.98 - 2.13 (m, 1 H) 2.20 - 2.35 (m, 1 H) 3.54 (qd, J=6.35, 6.15 Hz, 1 H) 4.14 (sxt, J=6.56 Hz, 1 H) 4.55 - 4.67 (m, 3 H) 5.11 (t, J=5.86 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 6.88 - 7.02 (m, 1 H) 7.12 - 7.16 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H).

Ejemplo 53 (Compuesto 205)

(1S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)-N,N-dimetilciclopentanocarboxamida



Etapa 1. Preparación de la 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina: A la 2,6-dibromopiridina (7.1 g, 30.0 mmol), se le adicionó NMP (16 ml), (3-fluorofenil)metanamina (4.13 g, 33.0 mmol) y base de Huenig (5.76 ml, 33.0 mmol) se purgó con argón. La mezcla de reacción en bruto se agitó a 115-120 °C, durante 168 hr, seguido por LCMS. La mezcla en bruto se enfrió, se adicionaron 250 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), agua (2x), solución saturada salina (1x), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 120g, eluyendo de 0%-20% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 7.11 gramos del compuesto base como una base libre, utilizado sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 281.1/283.1 (MH⁺), tiempo de retención = 1.03 min.

Etapa 2. Preparación de la 5'-cloro-2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina: A la 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina (2.0 g, 7.11 mmol), se le adicionaron ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (1.996 g, 11.38 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.465 g, 0.569 mmol), DME (27 ml) y por último carbonato de sodio 2M (9.25 ml,

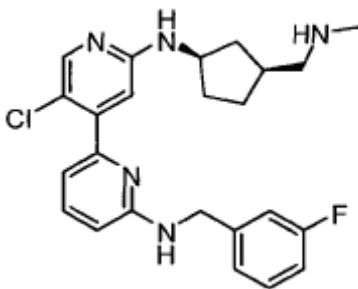
18.50 mmol). La mezcla de reacción en bruto se agitó a 100 °C, durante 3 hr, seguido por LCMS. La mezcla en bruto se enfrió, se adicionaron 25 ml de acetato de etilo y 20 ml de metanol, se filtró y concentró al producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando a una columna de 120 g, eluyendo de 0%-20% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 1.259 gramos del compuesto base como base libre, utilizados sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 332.2 (MH+), tiempo de retención = 0.92 min.

Etapa 3: Preparación del ácido (1S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclopentanocarboxílico: A la 5'-cloro-2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina (100 mg, 0.301 mmol), se le adicionaron ácido(1S,3R)-3-aminociclopentanocarboxílico (117 mg, 0.904 mmol), hidróxido de potasio en polvo (85 mg, 1.507 mmol) y dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C, durante 18 hr en un recipiente sellado y seguido por LCMS. La mezcla de reacción en bruto se sometió a partición entre 30 mL de cloruro de amonio saturado y 30 mL del acetato de etilo. La capa orgánica se eliminó, se secó sobre sulfato de sodio, y se redujo. Esta se volvió a disolver en 1.5 mL DMSO, se filtró, y se purificó con LC preparativa. Las fracciones del producto se combinaron y se extrajeron con 50 mL de acetato de etilo, las cuales se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a masa constante. Se obtuvieron 10 mg del compuesto deseado. LCMS (m/z): 441.2 (MH+), tiempo de retención = 0.68 min. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d, 25 °C) δ ppm 1.59 (m, 2 H) 1.83 (m, 2 H) 1.99 (m, 1 H) 2.72 (m, 1 H) 3.40 (br. s., 1 H) 3.78 (br. s., 1 H) 4.42 (br. s., 1 H) 5.48 (br. s., 1 H) 6.29 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.80 - 6.92 (m, 2 H) 6.95 - 7.10 (m, 2 H) 7.16 - 7.25 (m, 1 H) 7.38 (t, J=8.02 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H).

Etapa 4. Preparación de la (1S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)-N,N-dimetilciclopentanocarboxamida: Al ácido (1 S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclopentanocarboxílico U-31332-EXP080 (10 mg, 0.023 mmol), se le adicionaron dimetil amina 2M en THF (0.011 ml, 0.023 mmol), N1-((etilimino) metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina clorhidrato (8.70 mg, 0.045 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (4.32 mg, 0.032 mmol), luego se adicionaron dimetilformamida (1 ml) y diisopropil etilamina (0.016 ml, 0.091 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 18 hr y el progreso se siguió por LCMS. La mezcla de reacción en bruto se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Las fracciones del producto se combinaron, se adicionaron 50 mL de NaOH 1M y 50 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se eliminó, se lavó con 50 mL de NaOH 1M, 50 mL de solución saturada salina, se secó sobre sulfato de sodio, y se redujo a masa constante. Se obtuvieron 3 mg del compuesto deseado. LCMS (m/z): 468.1 (MH+), tiempo de retención = 0.72 min., 1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.77 - 2.16 (m, 6 H) 2.96 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 3.10 - 3.25 (m, 1 H) 4.29 (m, 1 H) 4.56 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 5.12 (br. s., 1 H) 5.87 (br. s., 1 H) 6.38 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 6.91 - 7.01 (m, 1 H) 7.06 - 7.20 (m, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 2 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H).

Ejemplo 54 (Compuesto 235)

5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-((1R,3S)-3-((metilamino)metil)ciclopentil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación de la 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina: A la 2,6-dibromopiridina (7.1 g, 30.0 mmol), se le adicionó NMP (16 ml), (3-fluorofenil)metanamina (4.13 g, 33.0 mmol) y base de Huenig (5.76 ml, 33.0 mmol) se purgó con argón. La mezcla de reacción en bruto se agitó a 115-120 °C, durante 168 hr, seguido por LCMS. La mezcla en bruto se enfrió, se adicionaron 250 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), agua (2x), solución saturada salina (1x), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 120g, eluyendo de 0%-20% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 7.11 gramos del compuesto base como una base libre, utilizado sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 281.1/283.1 (MH+), tiempo de retención = 1.03 min.

Etapa 2. Preparación de la 5'-cloro-2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina: A la 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina (2.0 g, 7.11 mmol), se le adicionó ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (1.996 g, 11.38 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.465 g, 0.569 mmol), DME (27 ml), y carbonato de sodio 2M (9.25 ml, 18.50 mmol). La mezcla de reacción en bruto se agitó a 100 °C, durante 3 hr, y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La

mezcla en bruto se enfrió, se adicionaron 25 ml de acetato de etilo y 20 ml de metanol, se filtró y concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna ISCO de 120 g, eluyendo de 0%-20% de acetato de etilo con hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 1.259 gramos de compuesto base como base libre, utilizados sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 332.2 (MH+), tiempo de retención = 0.92 min.

Etapa 3. Preparación del (1R,4S)-tert-butil 3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato: Una mezcla de (1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (2 g, 18.33 mmol) y 10% de Pd/C (0.780 g, 0.733 mmol) en MeOH (100 ml) se agitó a presión atmosférica de H₂ a temperatura ambiente, durante 2 hr, y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. El Pd/C se separó por filtración sobre Celite y la torta de filtración se lavó con MeOH. Las capas orgánicas se concentraron para proveer (1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona en bruto. LCMS (m/z): 112.1 (MH+), tiempo de retención = 0.30 min. El residuo resultante se volvió a disolver en DCM (100 ml), al cual se le adicionaron di-tert-butil dicarbonato (8.51 ml, 36.7 mmol) y DMAP (1.231 g, 10.08 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 18 hr y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. El solvente se eliminó, y la mezcla de reacción en bruto se purificó a través de cromatografía de columna, 10-40% de EtOAc:Heptano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo el (1R,4S)-tert-butil 3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (2.99 g, 14.15 mmol) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z):156.2 (M-tBu), tiempo de retención = 0.75 min.

Etapa 4. Preparación del tert-butil (1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentilcarbamato

El (1R,4S)-tert-butil 3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (2.99 g, 14.15 mmol) se disolvió en Me-OH (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le adicionó borohidruro de sodio (1.071 g, 28.3 mmol), y la reacción se agitó a 0 °C, durante 1 hr, y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. Se eliminó el MeOH y el residuo resultante se sometió a partición entre EtOAc (250 mL) y H₂O (250 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (250 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, 50-100% de EtOAc en heptano para producir tert-butil (1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentilcarbamato (2.92 g, 13.56 mmol) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 160.2 (M - tBu), tiempo de retención = 0.65 min.

Etapa 5. Preparación del ((1S,3R)-3-aminociclopentil)metanol: El tert-butil (1R,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentilcarbamato (2.92 g, 13.56 mmol) se dispersó en H₂O (50 ml) y se sometió a reflujo a 100 °C, durante 18 hr, seguido por LCMS. Se eliminó el agua por destilación azeotrópica con tolueno (50 mL x 3). Se recolectó el ((1S,3R)-3-aminociclopentil)metanol (1.92 g, 12.50 mmol) como un aceite claro, viscoso que se usó sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 116.1 (MH+), tiempo de retención = 0.67 min.

Etapa 6. Preparación del ((1S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclopentil) metanol: A la 5'-cloro-2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina (100 mg, 0.301 mmol), se le adicionaron DMSO (1 ml), ((1S,3R)-3-aminociclopentil)metanol (104 mg, 0.903 mmol) y TEA (0.21 ml, 1.51 mmol). La mezcla en bruto se agitó a 100 °C, durante 20 horas, seguido por LCMS. La mezcla de reacción en bruto se enfrió, se diluyó con EtOAc (60 mL), se lavó con H₂O (60 mL x 2), salmuera (60 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se redujo. El producto en bruto se adsorbió sobre sílica gel, y se purificó mediante cromatografía en sílica gel, 40-80% de EtOAc/Heptano, columna de sílica ISCO de 12g, resultando en ((1S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclopentil)metanol (101 mg, 0.237 mmol). LCMS (m/z): 427.1 (MH+) tiempo de retención = 0.69 min.

Etapa 7. Preparación del (1S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclopentanocarbaldehído

En un matraz cónico de 20 mL secado con llama purgado con argón, cloruro de oxalilo (0.025 ml, 0.281 mmol) se disolvió en DCM (0.5 ml) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de argón. DMSO (0.030 ml, 0.422 mmol) se disolvió en DCM (0.5 ml) y se adicionó gota a gota a la solución previa (No veo problemas aquí). Este se agitó, durante 30 min a -78 °C. Se disolvió el ((1S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclopentil)metanol (60 mg, 0.141 mmol) en DCM (0.5 ml) y se adicionó gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó, durante 60 min a -78 °C. TEA (0.078 ml, 0.562 mmol) se disolvió en DCM (0.5 ml) y se adicionó gota a gota a la mezcla de reacción, después de lo cual la mezcla de reacción se dejó agitar y calentar a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl saturado (30 mL x 3), H₂O (30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se redujo. El residuo resultante se utilizó sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 425.2 (MH+), tiempo de retención = 0.72.

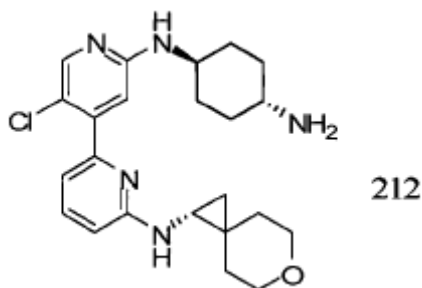
Etapa 8. Preparación de 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-((1R,3S)-3-((metilamino)metil)ciclopentil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

Al (1S,3R)-3-(5'-cloro-6-(3-fluorobencilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclopentanocarbaldehído (20 mg, 0.047 mmol), se le adicionó metil amina en THF (0.5 ml, 1.0 mmol) y DCM (0.5 mL). Se adicionaron ácido acético (2.69 ml, 0.047 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (14.96 mg, 0.071 mmol) y se agitó por 2 hr a temperatura ambiente, y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. Los solventes se eliminaron, y la mezcla de reacción en bruto se

volvió a disolver en 1.5 mL de DMSO, seguido por la purificación utilizando HPLC preparativa. Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para producir la 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-((1R,3S)-3-((metilamino)metil)ciclopentil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (2.5 mg, 0.006 mmol) como una sal de TFA. LCMS (m/z): 440.2 (MH+), tiempo de retención = 0.62 min.

5 Ejemplo 56 (Compuesto 212)

N-2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((R)-6-oxaspiro[2.5]octan-1-il)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



10 Etapa 1: Preparación de la (R)-6-bromo-N-(6-oxaspiro[2.5]octan-1-il)piridin-2-amina: A una solución de 2, 6-dibromopiridina (200 mg, 0.84 mmol) en NMP (0.42 mL), se le adicionó (R)-6-oxaspiro[2.5]octan-1-amina clorhidrato (138 mg, 0.84 mmol) y carbonato de potasio (350 mg, 2.53 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C, durante 18 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, EtOAc/heptano = 0/100 a 30/70]. Las fracciones puras se combinaron y concentraron *in vacuo* produciendo 210 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 282.9/284.9 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0.85 min.

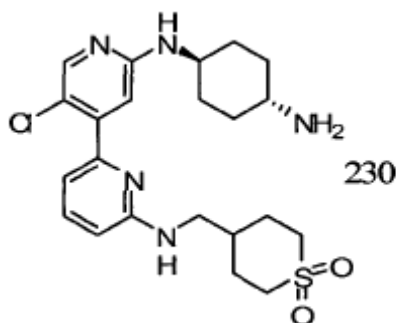
Etapa 2. Preparación de la (R)-5'-cloro-2'-fluoro-N-(6-oxaspiro[2.5]octan-1-il)-2,4'-bipiridin-6-amina:

20 Una mezcla de la (R)-6-bromo-N-(6-oxaspiro[2.5]octan-1-il)piridin-2-amina (C, 100 mg, 0.35 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-il borónico (136 mg, 0.77 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (23 mg, 0.028 mmol) en DME (1 mL) y Na₂CO₃ 2M (97 mg, 0.92 mmol) en un tubo sellado se calentó a 103 °C, durante 2 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (~25 mL) y MeOH (~5 mL), se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 12 g, EtOAc/heptano = 10/90 a 50/50]. Las fracciones se combinaron y concentraron *in vacuo* produciendo 105 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 334.0/336.0 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0.64 min.

25 Etapa 3. Preparación de la N-2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((R)-6-oxaspiro[2.5]octan-1-il)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: Una mezcla de (R)-5'-cloro-2'-fluoro-N-(6-oxaspiro[2.5]octan-1-il)-2,4'-bipiridin-6-amina (15 mg, 0.045 mmol), trans-ciclohexano-1,4-diamina (10.3 mg, 0.090 mmol), en DMSO (0.2 mmol) en un tubo sellado se calentó a 110 °C, durante 18 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le adicionó 0.5 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 5.0 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 428.3/430.3 (MH+), tiempo de retención = 0.46 min.

30 Ejemplo 57 (Compuesto 230)

N-(4-Amino-ciclohexil)-5'-cloro-N-(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-il-metil)-[2,4']bipiridinil-6,2'-diamina



5 Etapa 1. Preparación del 1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-il-metil éster del ácido tolueno-4-sulfónico: Una solución de (1,1-Dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-il)-metanol (500 mg, 3.04 mmol) en piridina (10 mL), se le adicionó 4-metilbenceno-1-sulfonyl cloruro (871 mg, 4.57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 18 hr. La mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 12 g, EtOAc/heptano = 0/100 a 30/70]. Las fracciones puras se combinaron y concentraron *in vacuo* produciendo 736 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 319.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.69 min.

10 Etapa 2. Preparación de la (6-bromo-piridin-2-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-il-metil)-amina: Una mezcla de ácido tolueno-4-sulfónico 1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-ilmetil éster (736 mg, 2.31 mmol), 6-bromopiridin-2- amina (400 mg, 2.312 mmol), carbonato de potasio (639 mg, 4.62 mmol), hidruro de sodio (111 mg, 4.62 mmol) en un tubo sellado se calentó a 68 °C, durante 18 hr. La mezcla se dejó enfriar a ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 12 g, EtOAc/heptano = 0/100 a 30/70]. Las fracciones puras se combinaron y concentraron *in vacuo* produciendo 240 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 318.8/320.9 (MH⁺), tiempo de retención = 0.71 min.

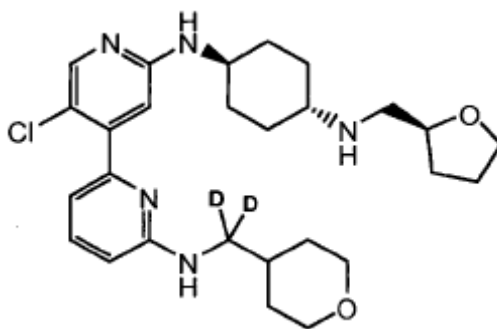
Etapa 3. Preparación de la (5'-cloro-2'-fluoro-[2,4']bipiridinil-6-il)-(1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-4-il-metil)-amina

20 Una mezcla de (6-bromo-piridin-2-il)-(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-ilmetil)-amina (238 mg, 0.746 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (261 mg, 1.491 mmol), aducto (48.7 mg, 0.060 mmol) en DME (2 mL) y Na₂CO₃ 2M (205 mg, 1.938 mmol) en un tubo sellado se calentó a 103 °C, durante 2 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (~25 mL) y MeOH (~5 mL), se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 12 g, EtOAc/heptano = 10/90 a 50/50]. Las fracciones se combinaron y concentraron *in vacuo* produciendo 150 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 370.0/372.0 (MH⁺); Tiempo de retención = 0.56 min.

30 Etapa 4. Preparación de la N-(4-amino-ciclohexil)-5'-cloro-N-(1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-4-il-metil)-[2,4']bipiridinil-6,2'-diamina: Una mezcla de la (R)-5'-cloro-2'-fluoro-N-(6-oxaspiro[2.5]octan-1-il)-2,4'-bipiridin-6-amina (40 mg, 0.108 mmol), y trans-ciclohexano-1,4-diamina (124 mg, 1.082 mmol) en DMSO (0.4 mmol) se calentó en un tubo sellado a 100 °C, durante 4 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción fría se le adicionaron 0.5 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 10.0 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 464.1/466.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.44 min.

Ejemplo 58 (Compuesto 317)

35 5'-cloro-N6-(dideutero-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-((trans-4-(((S)-tetrahidrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



5 Etapa 1. Preparación de dideutero-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina: A una solución de tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (800 mg, 7.20 mmol) en THF (20 mL), se le adicionó deuterio aluminio(III) litio a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C, durante 2 hr. A la mezcla de reacción agitada se le adicionó secuencialmente 300 uL de agua, 900 µL de NaOH 1 N y 300 µL de agua. La mezcla se filtró a través de una capa delgada de celite para eliminar el sólido. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró *in vacuo* produciendo 700 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 118.2 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0.25 min. El producto en bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa.

10 Etapa 2. Preparación de 6-bromo-N-(dideutero(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina: A una solución de 2, 6-dibromopiridina (1051 mg, 5.97 mmol) en DMSO (5 mL), se le adicionó dideutero(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (700 mg, 5.97 mmol) y diisopropiltilamina (926 mg, 7.17 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C, durante 2 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 40 g, EtOAc/heptano = 0/100 a 30/70]. Las fracciones puras se combinaron y concentraron *in vacuo* produciendo 780 mg del compuesto base. LCMS (m/z):272.9/274.9 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0.77 min.

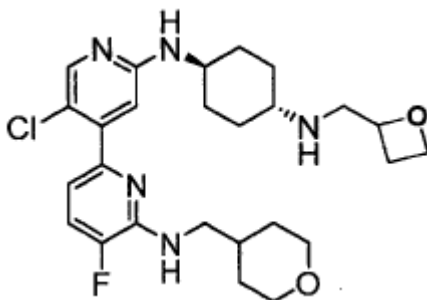
Etapa 3. Preparación de 5'-cloro-N-(dideutero(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-amina:

20 Una mezcla de 6-bromo-N-(dideutero(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (500 mg, 1.83 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (642 mg, 3.66 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (120 mg, 0.146 mmol) en DME (1 mL) y Na₂CO₃ 2M (2.38 ml, 4.76 mmol) se calentó en un tubo sellado a 80 °C, durante 48 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (~25 mL) y MeOH (~5 mL), se separó por filtración y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna [SiO₂, 12 g, EtOAc/heptano = 10/90 a 50/50]. Las fracciones se combinaron y concentraron *in vacuo* produciendo 180 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 324.0/325.8 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0.58 min.

25 Etapa 4. Preparación de 5'-cloro-N6-(dideutero(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(((S)-tetrahydrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: Una mezcla de 5'-cloro-N-(dideutero(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-amina (30 mg, 0.093 mmol), trans-N1-(((S)-tetrahydrofurano-2-il)metil)ciclohexano-1,4-diamina (60 mg, 0.30 mmol), en DMSO (0.4 mmol) se calentó en un tubo sellado a 110 °C, durante 68 hr. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de la mezcla de reacción se le adicionaron 0.5 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, 10.0 mg del compuesto base como una sal de TFA se obtuvieron. LCMS (m/z):502.3/504.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.49 min.

Ejemplo 59 (Compuesto 324)

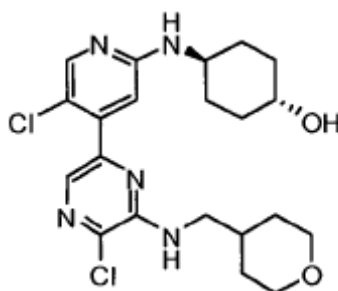
5'-cloro-5-fluoro-N2'-(trans-4-(oxetan-2-il-metilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



5 A una solución agitada de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- 2,4'-bipiridina-2',6-diamina (90 mg, 0.207 mmol) en DMSO (1.0 ml) se le adició carbonato de potasio (71.7 mg, 0.518 mmol), seguido por etan-2-il-metil 4-metilbencenosulfonato (151 mg, 0.622 mmol). La mezcla se calentó a 83 °C, durante 2h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con agua y luego se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas se combinaron, luego se lavaron con agua (x2), salmuera saturada (x2), a continuación se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa y se liofilizó para producir el compuesto base. LCMS (*m/z*): 504.4/506.5 (MH⁺) tiempo de retención = 0.60 min como una sal de TFA.

10 Ejemplo 60 (Compuesto 222)

trans-4-(5-cloro-4-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol



Etapa 1. Preparación de la 6-bromo-3-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina.

15 A un vial de centelleo que contenía 3,5-dibromo-2-cloropirazina (1 g, 3.67 mmol) y TEA (1.024 ml, 7.34 mmol), se le adició MeCN (5 ml) y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0.557 g, 3.67 mmol). La mezcla de reacción homogénea se tapó, y se calentó a 80 °C en un baño de aceite, durante 4 hr. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ sat, y NaCl sat. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (20% de EtOAc/Hexano) para producir la 6-bromo-3-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (688 mg, 2.244 mmol, 61.1 % de rendimiento), LCMS (*m/z*): 308.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.94 min, y 6-bromo-5-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (55 mg, 0.179 mmol, 4.89 % de rendimiento), LCMS (*m/z*): 308.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.91 min.

Etapa 2. Preparación de 3-cloro-6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina

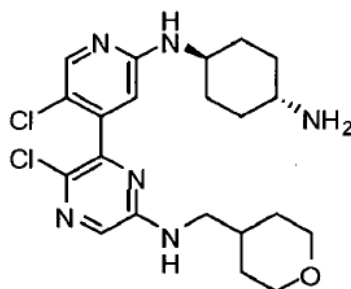
25 A una suspensión desgasificada de 6-bromo-3-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (358 mg, 1.168 mmol), Na₂CO₃ (1.518 ml, 3.04 mmol) y ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (307 mg, 1.752 mmol) en DME (5 ml), se le adició aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (76 mg, 0.093 mmol). La mezcla de reacción se tapó en un matraz y se calentó a 100 °C, durante 4 hr en un baño de aceite. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O NaCl saturado. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró. El producto en bruto aceite/sólido se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (30% de EtOAc/Hexano) para producir la 3-cloro-6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (160 mg, 0.448 mmol, 38.4 % de rendimiento), LCMS (*m/z*): 357.0 (MH⁺), tiempo de retención = 1.02 min.

30 Etapa 3. Preparación de trans-4-(5-cloro-4-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol: A un vial de centelleo que contenía 3-cloro-6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (20 mg, 0.056 mmol), se le adició DMSO (1 ml) y trans-4-aminociclohexanol (32.2 mg,

0.280 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 120 °C en un baño de aceite, durante 3 hr. El producto de reacción se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir el trans-4-(5-cloro-4-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-ilamino)ciclohexanol (2.2 mg, 4.86 mmol, 8.69 % de rendimiento), LCMS (*m/z*): 452.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.76 min como una sal de TFA después de la liofilización. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.17 - 1.26 (m, 4 H) 1.27 - 1.39 (m, 2 H) 1.58 (dd, *J*=13.11, 1.76 Hz, 2 H) 1.84 - 2.02 (m, 5 H) 3.30 (d, *J*=7.04 Hz, 4 H) 3.43 - 3.61 (m, 2 H) 3.84 (dd, *J*=11.35, 3.13 Hz, 2H) 6.58 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H).

Ejemplo 61 (Compuesto 223)

trans-N1-(5-cloro-4-(3-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina



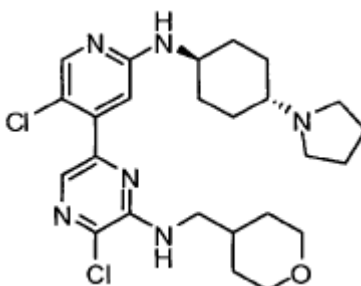
Etapa 1. Preparación de la 5-cloro-6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina. A una suspensión de 6-bromo-5-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (20 mg, 0.065 mmol), Na₂CO₃ (17.98 mg, 0.170 mmol) y ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (17.16 mg, 0.098 mmol) en DME (1 ml), se le adicionó aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (4.26 mg, 5.22 mmol). La mezcla de reacción se tapó en un matraz y se calentó a 100 °C, durante 4 hr en un baño de aceite. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O NaCl sat. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (50% de EtOAc/Hexano) para producir la 5-cloro-6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (10 mg, 0.028 mmol, 42.9 % de rendimiento). LCMS (*m/z*): 357.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.95 min.

Etapa 2. Preparación de la trans-N1-(5-cloro-4-(3-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina. A un vial de centelleo que contenía 5-cloro-6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (10 mg, 0.028 mmol) y TEA (7.80 ml, 0.056 mmol), se le adicionó DMSO (1 ml) y trans-ciclohexano-1,4-diamina (32.0 mg, 0.280 mmol). La mezcla de reacción homogénea resultante se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite, durante 3 hr. El producto de reacción se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir la trans-N1-(5-cloro-4-(3-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (7.7 mg, 0.014 mmol, 48.6 % de rendimiento), LCMS (*m/z*): 451.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.63 min y una sal de TFA después de la liofilización.

¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.23 - 1.36 (m, 3 H) 1.36 - 1.49 (m, 2 H) 1.51 - 1.71 (m, 4 H), 1.80 - 1.94 (m, 1 H) 2.06 - 2.25 (m, 4 H) 3.08 - 3.19 (m, 1 H) 3.23 (d, *J*=6.65 Hz, 2 H) 3.33 - 3.43 (m, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 3.92 (dd, *J*=11.35, 3.13 Hz, 2 H) 6.69 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H).

Ejemplo 62 (Compuesto 225)

3-cloro-6-(5-cloro-2-(trans-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexilamino)piridin-4-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina

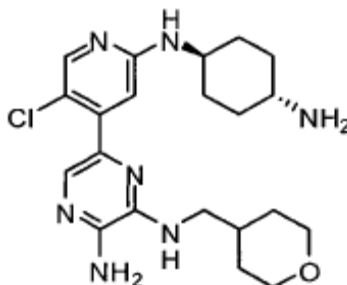


Etapa 1. Preparación de la 3-cloro-6-(5-cloro-2-(trans-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexilamino) piridin-4-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina: A un vial de centelleo que contenía trans-N1-(5-cloro-4-(5-cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (12 mg, 0.027 mmol) y K₂CO₃ (3.67 mg, 0.027 mmol), se le adicionó DMF (1 ml) y 1,4-dibromobutano (3.15 µl, 0.027 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 60 °C, durante 3 hr. La solución del producto en bruto se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir 3-cloro-6-(5-cloro-2-(trans-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexilamino)piridin-4-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (3.8 mg, 6.13 µmol, 23.07 % de rendimiento), LCMS (*m/z*): 505.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.64 min, y una sal de TFA después de la liofilización.

¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.26 - 1.47 (m, 4 H) 1.56 - 1.73 (m, 4 H) 2.01 (m, 3 H) 2.10 -2.32 (m, 6 H) 3.09 - 3.23 (m, 3 H) 3.36 - 3.44 (m, 4 H) 3.60 - 3.78 (m, 3 H) 3.89 - 3.98 (m, 2 H) 6.76 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H).

Ejemplo 63 (Compuesto 226)

6-(2-(trans-4-aminociclohexilamino)-5-cloropiridin-4-il)-N2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2,3-diamina



Etapa 1. Preparación de 6-bromo-N2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2,3-diamina : A un vial de centelleo que contenía 3,5-dibromopirazin-2-amina (500 mg, 1.977 mmol) y TEA (0.551 ml, 3.95 mmol), se le adicionó MeCN (6 ml) y (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (300 mg, 1.977 mmol). La mezcla de la mezcla de reacción homogénea se tapó y se calentó a 80 °C en un baño de aceite, durante 36 hr. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat, NaCl sat. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (30% de EtOAc/Hexano) para producir la 6-bromo-N2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2,3-diamina (351 mg, 1.222 mmol, 61.8 % de rendimiento).

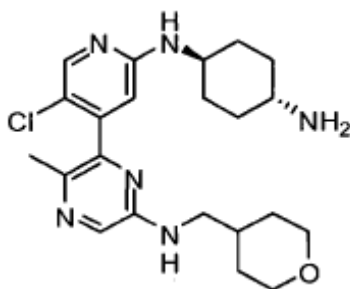
Etapa 2. Preparación de 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2,3-diamina

A una suspensión desgasificada de 6-bromo-N2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2,3-diamina (100 mg, 0.348 mmol), Na₂CO₃ (96 mg, 0.905 mmol) y ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (92 mg, 0.522 mmol) en DME (3 ml), se le adicionó aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (22.75 mg, 0.028 mmol). La mezcla de reacción se tapó en un matraz y se calentó a 100 °C, durante 4 hr en un baño de aceite. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, NaCl sat. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (100% de EtOAc/Hexano) para producir la 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2,3-diamina (34 mg, 0.101 mmol, 28.9 % de rendimiento). LCMS (*m/z*): 338.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.65 min.

Etapa 3. Preparación de la 6-(2-(trans-4-aminociclohexilamino)-5-cloropiridin-4-il)-N2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2,3-diamina: A un vial de centelleo que contenía 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2,3-diamina (17 mg, 0.050 mmol), se le adicionó DMSO (1.3 ml) y trans-ciclohexano-1,4-diamina R2 (57.5 mg, 0.503 mmol). La mezcla de reacción homogénea se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite, durante 16 hr. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir 6-(2-(trans-4-aminociclohexilamino)-5-cloropiridin-4-il)-N2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazina-2,3-diamina (13.7 mg, 0.025 mmol, 49.9 % de rendimiento), LCMS (*m/z*): 432.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.41 min como una sal de TFA después de la liofilización. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.30 - 1.50 (m, 4 H) 1.51 - 1.65 (m, 2 H) 1.69 - 1.78 (m, 2 H) 1.93 - 2.06 (m, 1 H) 2.07 - 2.24 (m, 4 H) 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 3.48 (d, *J*=6.65 Hz, 2 H) 3.64 - 3.75 (m, 1 H) 3.96 (dd, *J*=11.35, 3.13 Hz, 2 H) 7.04 - 7.10 (m, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H).

Ejemplo 64 (Compuesto 233)

trans-N1-(5-cloro-4-(3-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina



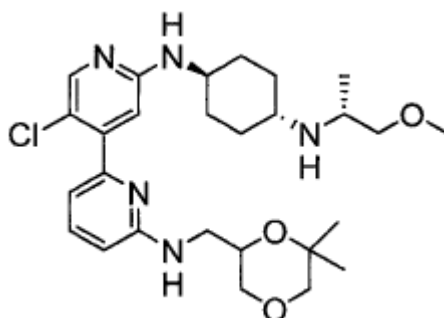
Etapa 1. Preparación de la 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-5-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina : A una suspensión desgasificada de 5-cloro-6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (10 mg, 0.028 mmol), Na₂CO₃ (0.036 ml, 2 M, 0.072 mmol) y ácido metilborónico (5 mg, 0.084 mmol) en DME (1 ml), se le adicionó aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (6 mg, 7.35 mmol). La reacción se tapó y se calentó a 105 °C, durante 4 hr en un baño de aceite. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, NaCl sat. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (50% de EtOAc/Hexano) para producir la 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-5-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (7 mg, 0.021 mmol, 74.2 % de rendimiento). LCMS (*m/z*): 337.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.81 min.

Etapa 2. Preparación de trans-N1-(5-cloro-4-(3-metil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

A un vial de centelleo que contenía 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-5-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (7 mg, 0.021 mmol), se le adicionó DMSO y trans-ciclohexano-1,4-diamina (23.73 mg, 0.208 mmol). La mezcla de reacción homogénea se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite, durante 4 hr. La solución del producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir trans-N1-(5-cloro-4-(3-metil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (1.1 mg, 2.018 mmol, 9.71 % de rendimiento), LCMS (*m/z*): 431.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.47 min como una sal de TFA después de la liofilización.

20 Ejemplo 65 (Compuesto 316)

5'-cloro-N6-((6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metil)-N2'-((trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación del 1-(aliloxi)-2-metilpropan-2-ol.

A un alcohol alílico (57.4 mL, 844 mmol) a 0 °C, se le adicionó NaH (60% en aceite mineral, 2.43 g, 101 mmol). Después de 20 min se adicionó 2,2-dimetiloxirano (15 mL, 169 mmol), y la solución se sometió a reflujo durante la noche. Se adicionó solución saturada de NH₄Cl y se extrajo tres veces con éter. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para eliminar éter. El residuo resultante se destiló (primero se destiló alcohol alílico a continuación el producto se recolectó a 42 torr, punto de ebullición 58-60 °C) para proveer el producto como un aceite incoloro (12.3 g, 56%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.87-5.96 (1H, m), 5.26-5.31 (1H, m), 5.18-5.21 (1H, m), 4.03-4.05 (2H, m), 3.28 (2H, s), 2.31 (1H, br s), 1.23, (3H, s), 1.22 (3H, s).

Etapa 2. Preparación de 2-metil-1-(oxiran-2-ilmetoxi)propan-2-ol.

1-(Aliloxi)-2-metilpropan-2-ol (1.50 g, 11.5 mmol) se disolvió en DCM (50 mL) y se enfrió a 0 °C. Se le adicionó mCPBA (77% máx., 9.94 g). La suspensión se agitó a 0 °C, durante 6.5 hr., y a continuación se adicionaron una solución saturada de NaHCO₃ (~20ml) y solución de Na₂S₂O₃ (~20ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C, durante 15 min y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó sobre una columna de sílica gel (heptano:EtOAc 1:0 a 1:2) para proveer el producto como un aceite incoloro (620 mg, 37%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.64 (1H, ddd, *J* = 12.0, 5.2, 2.8 Hz), 3.24-3.29 (1H, m), 3.17-3.21 (1H, m), 3.11-3.14 (1H, m), 2.97-3.00 (1H, m), 2.88 (1H, br s), 2.60-2.64 (1H, m), 2.44-2.47 (1H, m), 1.02 (6H, s).

Etapa 3. Preparación del (6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metanol.

El 2-metil-1-(oxiran-2-ilmetoxi)propan-2-ol (620 mg, 4.24 mmol) y 10-CSA (300 mg, 1.29 mmol) se disolvieron en DCM (30 mL) y se agitaron a temperatura ambiente, durante 24 hr. Se adicionó solución saturada de NaHCO₃ y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre una columna de sílica gel (heptano:EtOAc 1:0 a 1:2) para proveer el producto deseado como un aceite incoloro (400 mg, 64%). Algo del material inicial se recuperó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.90-3.96 (1H, m), 3.76 (1H, dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz), 3.56 (1H, dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz), 3.46-3.50 (2H, m), 3.29 (1H, t, *J* = 11.2 Hz), 3.24 (1H, dd, *J* = 11.6, 1.2 Hz), 2.69 (1H, br s), 1.35 (3H, s), 1.13 (3H, s).

Etapa 4. Preparación del (6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metil metanosulfonato

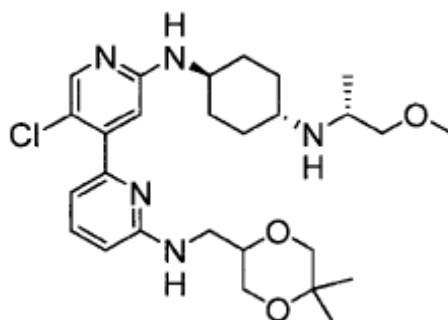
TEA (0.52 mL, 3.74 mmol) y (6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metanol (390 mg, 2.67 mmol) se disolvieron en DCM (10 mL). El metanosulfonil cloruro (0.249 mL, 3.20 mmol) se le adicionó lentamente a 0 °C. Después de que la adición se completó, la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hr. Se adicionó solución saturada de NaHCO₃ y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre una columna de sílica gel (heptano:EtOAc 4:1 a 1:1) para proveer el producto como un aceite incoloro (584 mg, 98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.00-4.09 (3H, m), 3.74 (1H, dd, *J* = 11.2, 2.8 Hz), 3.42 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 3.16-3.23 (2H, m), 2.99 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.05 (3H, s).

Etapa 5. 6-bromo-N-((6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metil)piridin-2-amina

Se disolvió la 6-bromopiridin-2-amina (722 mg, 4.17 mmol) en 8 mL de DMF anhidro y se enfrió a 0 °C. Se adicionó NaH (60% en aceite mineral, 195 mg, 4.87 mmol). Después de 10 min la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 45 min hasta que cesó el burbujeo. La solución se enfrió a 0 °C de nuevo y se adicionó (6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metil metanosulfonato (520 mg, 2.32 mmol) en 2 mL de DMF. Después de que la adición se completó la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó con EtOAc y se lavó cuatro veces con agua. Las capas acuosas se combinaron y se extrajo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre HPLC preparativa y las fracciones recolectadas se combinaron, se concentró, se basificó con Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proveer el producto como un aceite de color amarillo claro (270 mg, 39%). LC-MS (*m/z*): 301.0/303.0 (M+H), tiempo de retención = 0.86 min.

Ejemplo 66 (Compuesto 307)

5'-cloro-N6-((5,5-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metil)-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación del 2-(aliloxi)-2-metilpropan-1-ol.

Se disolvió el 2,2-dimetiloxirano (15.0 mL, 169 mmol) en alcohol alílico (57.4 mL) y se enfrió a 0 °C. Se le adicionó lentamente ácido perclórico (70%, 7.26 mL, 84 mmol). A continuación, la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1.5 hr. Se adicionó solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con éter. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para eliminar el éter. El residuo resultante se destiló (primero se destiló el alcohol alílico a continuación el producto se recolectó a 38 torr, punto de ebullición 74-76 °C) para proveer el producto como un aceite incoloro (9.70 g, 44%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.87-5.97 (1H, m), 5.25-5.31 (1H, m), 5.12-5.16 (1H, m), 3.92-3.94 (2H, m), 3.45 (2H, m), 1.19 (6H, s).

Etapa 2. Preparación del 2-metil-2-(oxiran-2-ilmetoxi)propan-1-ol.

El 2-(aliloxi)-2-metilpropan-1-ol (2.37 g, 18.2 mmol) se disolvió en DCM (70 mL) y se enfrió a 0 °C. Se le adicionó mCPBA (77% máx., 15.71 g). La suspensión se agitó a 0 °C, durante 6.5 hr antes de que se adicionaran solución saturada de NaHCO₃ y solución de Na₂S₂O₃. Se agitó a 0 °C, durante 15 min y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre una columna de sílica gel (heptano:EtOAc 1:0 a 1:2) para proveer el producto como un aceite incoloro (910 mg, 34%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.65 (1H, dd, *J*= 11.2, 2.8 Hz), 3.47 (1H, br s), 3.31-3.41 (3H, m), 3.07-3.09 (1H, m), 2.74 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 2.63-2.65 (1H, m), 1.12 (6H, s).

Etapa 3. Preparación del (5,5-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metanol.

Se disolvieron 2-metil-2-(oxiran-2-ilmetoxi)propan-1-ol (870 mg, 5.95 mmol) y 10-CSA (207 mg, 15%) en DCM (70 mL) y se agitó a temperatura ambiente, durante 24 hr. Se adicionó más 10-CSA (100 mg) y la solución se agitó durante la noche. Se adicionó solución saturada de NaHCO₃. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proveer el producto como un aceite incoloro (750 mg, 86%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.69-3.74 (1H, m), 3.52-3.64 (5H, m), 3.43 (1H, dd, *J* = 11.6, 0.8 Hz), 2.57 (1H, br s), 1.32 (3H, s), 1.13 (3H, s).

Etapa 4. Preparación de (5,5-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metil metanosulfonato.

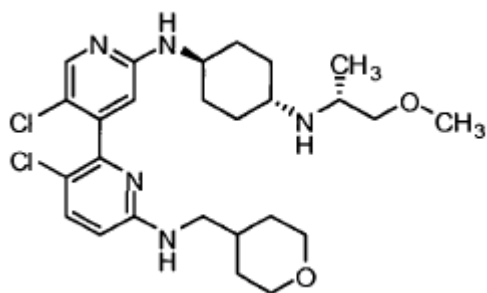
Se disolvieron el (5,5-Dimetil-1,4-dioxan-2-il)metanol (740 mg, 5.06 mmol) y TEA (0.988 mL, 7.09 mmol) en DCM (20 mL). A 0 °C, se adicionó gota a gota MsCl (0.473 mL, 6.07 mmol). Después de la adición la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hr. Se adicionó solución saturada de NaHCO₃ y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre una columna de sílica gel (heptano:EtOAc 4:1 a 1:1) para proveer el producto como un aceite incoloro (805 mg, 71%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.18-4.19 (2H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 3.66 (1H, t, *J* = 10.8 Hz), 3.52-3.57 (2H, m), 3.37 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 3.03 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.09 (3H, s).

Etapa 5. Preparación de la 6-bromo-N-((5,5-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metil)piridin-2-amina.

Se disolvió la 6-bromopiridin-2-amina (771 mg, 4.46 mmol) en 10 mL de DMF anhidro y se enfrió a 0 °C. Se adicionó NaH (60% en aceite mineral, 214 mg, 5.35 mmol). Después de 10 min la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 15 min hasta que cesó el burbujeo, para proveer una solución de color verde oscuro. Se adicionó (5,5-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metil metanosulfonato (500 mg, 2.23 mmol) en 2 mL de DMF. Después de que la adición se completó, la solución se agitó a temperatura ambiente, durante 20 min, a continuación se calentó a 60 °C, durante 1.5 hr. Esta se diluyó con EtOAc y se lavó cuatro veces con agua. Las capas acuosas se combinaron y se extrajo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre una columna de sílica gel (heptano:EtOAc 1:0 a 1:1) para proveer el producto contaminado con la aminopiridina inicial. Otra purificación en columna de sílica gel (DCM:éter 20:1) proporcionó el producto puro (306 mg, 46%). LC-MS (*m/z*): 301.0/303.0 (M+H), tiempo de retención = 0.89 min.

Ejemplo 67 (Compuesto 291)

Síntesis de 5'-cloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6'-diamina



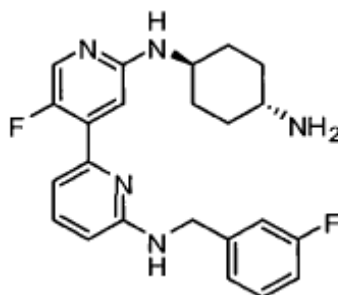
Etapa 1. Al hidruro de sodio (0.488 g, 12.21 mmol) en 5 mL de THF se adicionó a través de una jeringa(S)-(+)-3-metoxi-2-propanol (1.000 ml, 11.10 mmol) en 25 mL de THF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante 20 min. y seguido por adición de p-toluenosulfonil cloruro (2.327 g, 12.21 mmol). La solución turbia de color blanco se agitó a temperatura ambiente, durante 18 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* para proveer 2 g de líquido incoloro. La mezcla en bruto se purificó por el sistema Analogix (columna de sílica gel 40 g, gradiente: 100% de n-heptano a 30% de EtOAc en Heptano; 30 min.). Las fracciones puras se concentraron *in vacuo* para proveer 1.22 g de aceite incoloro. LCMS (*m/z*): 245 (M+H), tiempo de retención = 0.83 min.

Etapa 2. Al tosiloato obtenido de la Etapa 1 (0.6 g, 2.45 mmol) en DMSO (6 ml) a temperatura ambiente se le adicionó trans-ciclohexano-1,4-diamina (0.84 g, 7.37 mmol). La mezcla de color marrón claro se calentó a 99 °C en un vial de vidrio tapado por 1 hr. LC/MS mostró el consumo casi completo del material inicial. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* para proveer 0.39 g de líquido de color marrón claro. Este se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. LCMS (*m/z*): 187 (M+H), Tiempo de retención = 0.14 min.

Etapa 3. Una mezcla del Intermedio **G** (60 mg, 0.168 mmol), la ciclohexadiamina anterior (100 mg, 0.537 mmol) y 2,6-LUTIDINA (0.039 ml, 0.0337 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó en un vial tapado en un bloque de calentamiento durante 18 hrs. LC/MS mostró que contenía aproximadamente 50% del producto. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (ACN en agua con gradiente 10% - 50% en 16 minutos) y se liofilizó para proveer 25 mg de polvo de color amarillo pálido. LC-MS (*m/z*): 522/524 (M+H), tiempo de retención = 0.62 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.24 - 1.47(m, 5 H) 1.50 - 1.79 (m, 2 H) 1.79-2.01 (m, 4 H) 2.11 - 2.31 (m, 4H) 3.16-3.26 (m, 2H) 3.28 - 3.45 (m, 5 H) 3.45 - 3.66 (m, 4 H) 6.82 (d, *J*=9.39 Hz, 1 H) 7.05 (br. s., 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.78 (d, *J*=9.39 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.76 (br. s., 1 H)

25 Ejemplo 68 (Compuesto 197)

5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-((metilamino)metil)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación de la 2'-cloro-5'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina: A una solución de 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina (636 mg, 2.262 mmol) y ácido 2-cloro-5-fluoropiridin-4-il- borónico (555 mg, 3.17 mmol) en DME (4 ml) y Na₂CO₃ 2M ac. (2 ml), se le adicionó aducto de PdCl₂(dppf). CH₂Cl₂ (92 mg, 0.113 mmol). A continuación, esta se calentó a 110 °C, durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y a continuación el DME se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a partición entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se combinaron, luego se lavaron con H₂O (x3), salmuera saturada acuosa (x3), a continuación se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea de columna (sílica gel; 20% de EtOAc/hexano) para proveer la 2'-cloro-5'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina (84mg).

5 Etapa 2. Preparación de la 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-((metilamino)metil)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A un vial de centelleo se le adicionaron 2'-cloro-5'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina (34 mg, 0.102 mmol), *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (52.7 mg, 0.461 mmol), 1,3-bis(2,6-di-isopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paladio(0) (13.39 mg, 10.25 mmol), KOH (51.8 mg, 0.922 mmol) y Dioxano (0.6 mL). La mezcla resultante se agitó con calentamiento a 70 °C, durante 16h y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con H₂O (x2) seguido por salmuera saturada (x2), a continuación se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa y a continuación se liofilizó para producir la 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-(*trans*-4-((metilamino)metil)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (7.9mg), LCMS (*m/z*): 410.3 (MH⁺), tiempo de retención = 10 0.60 min como una sal de TFA. ¹H-RMN(400 MHz, METANOL-d₄, 25 °C) 1.40 - 1.70 (m, 4 H) 2.05 - 2.25 (m, 4 H) 3.10 - 3.25 (m, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 6.76 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 6.93 -7.00 (m, 1 H) 7.11 (d, J=10.4 Hz, 1 H) 7.20 (m, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.52 (d, J=6.4 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=4.8 Hz, 1 H).

Ejemplo 69 (Compuesto 180)

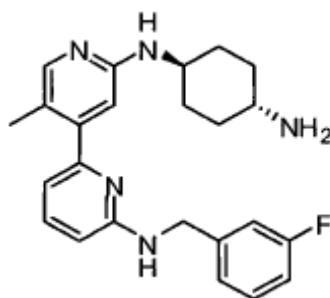
N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-5'-metoxi-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

15 Etapa 1. Preparación de la 2'-cloro-N-(3-fluorobencil)-5'-metoxi-2,4'-bipiridin-6-amina: A una solución de 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina (555 mg, 1.974 mmol) y ácido 2-cloro-5-metoxipiridin-4-il borónico (518 mg, 2.76 mmol) en DME (4 ml) y Na₂CO₃ 2M acuoso (2 ml), se le adicionó el aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (81 mg, 0.099 mmol). A continuación, esta se calentó a 110 °C, durante 5h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y a continuación se evaporó DME bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a partición entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se combinaron, luego se lavaron con H₂O (x3), salmuera saturada acuosa (x3), a continuación se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea de columna (sílica gel; 15% a 25% de EtOAc/hexano) para proveer la 2'-cloro-N-(3-fluorobencil)-5'-metoxi-2,4'-bipiridin-6-amina (53mg).

25 Etapa 2. Preparación de la N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-5'-metoxi-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A un vial de centelleo se le adicionó 2'-cloro-N-(3-fluorobencil)-5'-metoxi-2,4'-bipiridin-6-amina (30 mg, 0.087 mmol), *trans*-ciclohexano-1,4-diamina (45 mg, 0.394 mmol), 1,3-bis(2,6-di-isopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paladio(0) (11.4 mg, 8.73 μmol), KOH (45 mg, 0.802 mmol) y Dioxano (0.3 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 °C, durante 18h. La mezcla se concentró *in vacuo* y a continuación se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua (x3). A continuación, el sólido se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa y a continuación se liofilizó para producir la N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-5'-metoxi-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (6.5 mg), LCMS (*m/z*): 422.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.54 min como una sal de TFA. ¹H-RMN (400 MHz, METANOL-d₄, 25 °C) 1.40 - 1.66 (m, 4 H) 2.05 - 2.25 (m, 4 H) 3.10 - 3.25 (m, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.57 (s, 2 H) 6.69 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 6.92 -7.00 (m, 1 H) 7.10 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.28-7.33 (m, 2 H) 7.48 - 7.52 (m, 2H) 7.53 - 7.58 (m, 1 H).

35 Ejemplo 70 (Compuesto 211)

N2'-(*trans*-4-aminociclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-5'-metil-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

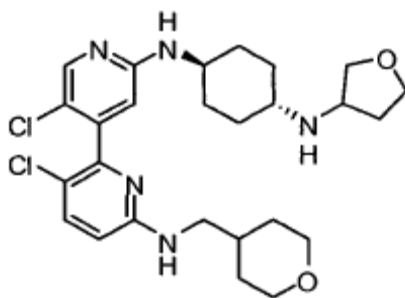


40 Etapa 1. Preparación de la 2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-5'-metil-2,4'-bipiridin-6-amina: A una solución de 6-bromo-N-(3-fluorobencil)piridin-2-amina (85 mg, 0.302 mmol) y 2-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (102 mg, 0.430 mmol) en DME (2 mL) y Na₂CO₃ 2M acuoso (1 mL), se le adicionó aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (21 mg, 0.026 mmol). A continuación, esta se calentó a 110 °C, durante 16h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y a continuación el DME se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a partición entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se combinaron, luego se lavó con H₂O (x3), salmuera saturada acuosa (x3), a continuación se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea de columna (sílica gel; 15% a 25% de EtOAc/ hexano) para proveer la 2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-5'-metil-2,4'-bipiridin-6-amina (43 mg).

Etapa 2. Preparación de la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-5'-metil-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: A una solución de 2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-5'-metil-2,4'-bipiridin-6-amina (18 mg, 0.058 mmol) y transciclohexano-1,4-diamina (39.6 mg, 0.347 mmol), en NMP (0.3mL), se le adicionó DIPEA (20 μ L, 0.115 mmol). La mezcla se calentó a 130 $^{\circ}$ C, durante 48h. La mezcla se dejó enfriar, luego se diluyó con agua y a continuación se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada (x2), a continuación se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa y a continuación se liofilizó para producir la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-N6-(3-fluorobencil)-5'-metil-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (4.2 mg), LCMS (m/z): 406.3 (MH^+), tiempo de retención = 0.53 min como una sal de TFA.

Ejemplo 71 (Compuesto 280)

10 3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(tetrahidrofurano-3-il-amino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina racémica



Etapa 1. Preparación de bencil trans-4-(tetrahidrofurano-3-ilamino)ciclohexilcarbamato racémico:

15 A una solución agitada de bencil trans-4-aminociclohexilcarbamato (396 mg, 1.595 mmol) en CH_2Cl_2 (9 ml), se le adicionó dihidrofuran-3(2H)-ona (151 mg, 1.754 mmol) seguido por ácido acético (150 μ L, 2.62 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (439 mg, 2.073 mmol) en atmósfera de Argón. Se agita a 25 $^{\circ}$ C, durante 16h, a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a partición entre EtOAc y NaOH 1M. Las capas orgánicas se combinaron, luego se lavaron con NaOH 1M (x2), agua (x2), salmuera saturada (x2), a continuación se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para proveer bencil trans-4-(tetrahidrofurano-3-ilamino)ciclohexilcarbamato racémico (495 mg). El residuo resultante se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Etapa 2. Preparación del tert-butil trans-4-aminociclohexil(tetrahidrofurano-3-il)carbamato racémico:

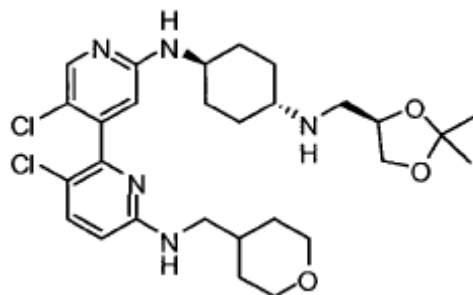
25 A una solución agitada de bencil trans-4-(tetrahidrofurano-3-ilamino)ciclohexilcarbamato racémico (495 mg, 1.555 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml), se le adicionó BOC-Anhidrido (0.397 ml, 1.710 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 $^{\circ}$ C en atmósfera de Argón, durante 21 horas. La mezcla se evaporó bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía instantánea de columna (sílica gel; 15% a 25% de EtOAc/ hexano). Una solución del intermedio protegido con Boc resultante (135 mg, 0.323 mmol) en MeOH (5 mL) se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno en la presencia de Pd/C al 10% (24 mg, 0.226 mmol), durante 18h. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proveer el tert-butil trans-4-aminociclohexil(tetrahidrofurano-3-il)carbamato racémico (100mg). El residuo resultante se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional

Etapa 3. Preparación de la 3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(tetrahidrofurano-3-ilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina racémica:

35 A un vial de centelleo se le adicionó 3,5'-dicloro-2'-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (25 mg, 0.070 mmol), tert-butil trans-4-aminociclohexil(tetrahidrofurano-3-il)carbamato racémico (21.95 mg, 0.077 mmol), DIPEA (24.51 μ l, 0.140 mmol) y NMP (0.2 ml). Esta se calentó a 110 $^{\circ}$ C, durante 48h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x2), salmuera saturada (x2), a continuación se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (0.4 mL) y se trató con TFA (100 μ l, 1.298 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa y a continuación se liofilizó para producir racémico 3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(tetrahidrofurano-3-il-amino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (10.8 mg), LCMS (m/z): 520.1/522.0 (firma isotópica bis-cloro para MH^+), tiempo de retención = 0.59 min como una sal de TFA.

Ejemplo 72 (Compuesto 320)

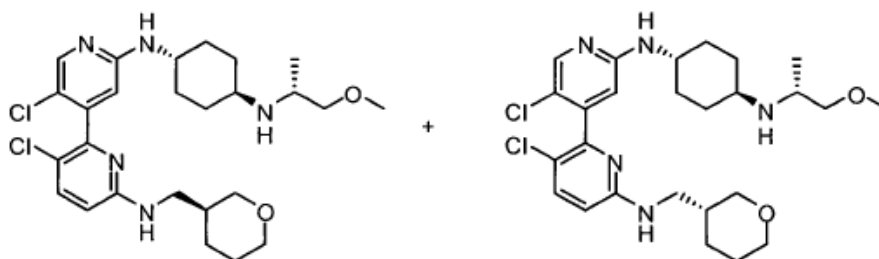
3,5'-dicloro-N2'-((trans-4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)aminociclohexil)-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



5 A una solución agitada de N2'-((trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (68 mg, 0.151 mmol) en DMF (0.2 ml), se le adicionó DIPEA (80 μ L, 0.458 mmol) seguido por (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato (42 mg, 0.147 mmol). La mezcla se calentó a 75 $^{\circ}$ C, durante 19 horas. La mezcla se dejó enfriar, a continuación se diluyó con agua y a continuación se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas se combinaron luego se lavó con agua (x2), salmuera saturada (x2), a continuación se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa y se liofilizó para producir la 3,5'-dicloro N2'-((trans-4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)aminociclohexil)-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (4.4 mg), LCMS (*m/z*): 564.4/566.3 (firma isotópica bis-cloro para MH⁺) tiempo de retención = 0.65 min como una sal de TFA.

Ejemplo 73 (Compuestos 323 y 327)

15 3,5'-dicloro-N2'-((trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina y 3,5'-dicloro-N2'-((trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



20 Etapa 1. Preparación de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metil 4-metilbencenosulfonato racémico: A una solución agitada de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metanol (1.0 g, 8.61 mmol) y DMAP (0.053 g, 0.430 mmol) en CH₂Cl₂ (5.0 mL) y piridina (6.96 mL, 86 mmol), se le adicionó Tosil-Cl (1.805 g, 9.47 mmol). (11:23am). Después de 16h la mezcla se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se sometió a partición entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se separaron, luego se lavaron con HCl 0.1M (x3), H₂O (x1), NaHCO₃ saturado acuoso (x2), H₂O (x1), salmuera saturada (x1), a continuación se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó bajo presión reducida para proveer (tetrahydro-2H-piran-3-il)metilo 4-metilbencenosulfonato racémico (2.034g). El residuo resultante se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

30 Etapa 2. Preparación del tert-butil 6-bromo-5-cloropiridin-2-il((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)carbamato racémico: A una solución agitada fría (0 $^{\circ}$ C) de tert-butil 6-bromo-5-cloropiridin-2-ilcarbamato (1.00 g, 3.25 mmol) en DMF (13.0 mL), se le adicionó una dispersión de NaH al 60% (0.156 g, 3.90 mmol) en atmósfera de Argón. Se agitó a 0 $^{\circ}$ C, durante 30 mins, a continuación se adicionó (tetrahydro-2H-piran-3-il)metil 4-metilbencenosulfonato racémico (1.143 g, 4.23 mmol). A continuación, la mezcla se dejó calentar a 25 $^{\circ}$ C y se continuó la agitación por 19h. A continuación, la mezcla se diluyó con NH₄Cl saturado y a continuación se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas se lavaron con agua (x2), salmuera saturada (x2), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea de columna (sílica gel; 5% a 15% de EtOAc/heptanos) para proveer tert-butil 6-bromo-5-cloropiridin-2-il((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil) carbamato racémico (938 mg).

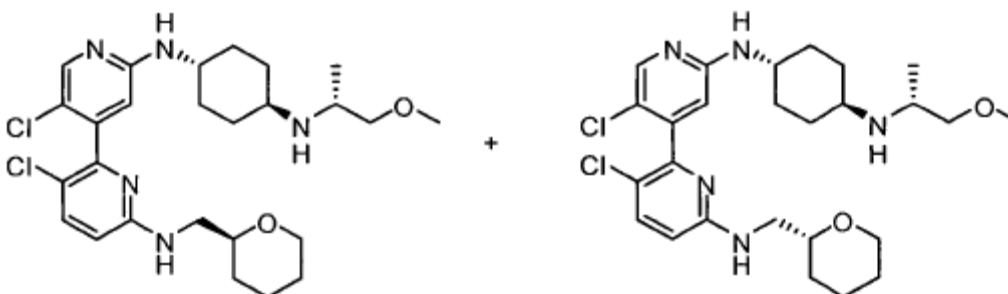
5 Etapa 3. Preparación del tert-butil 3,5'-dicloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)carbamato: A un vial de centelleo se le adicionó tert-butil 6-bromo-5-cloropiridin-2-il((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil) carbamato racémico (832 mg, 2.051 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (719 mg, 4.10 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (167 mg, 0.205 mmol) seguido por DME (3 mL) y Na₂CO₃ 2M acuoso (2 mL). La mezcla se calentó a 90 °C, durante 20h, a continuación se dejó enfriar y se adicionó agua y a continuación se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas se lavaron con agua (x2), salmuera saturada (x2), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea de columna (sílica gel; 5% a 15% de EtOAc/ heptanos) para proveer tert-butil 3,5'-dicloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)carbamato racémico (374 mg)

10 Etapa 4. Preparación de la 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina y la 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina:

15 A un vial de centelleo se le adicionó tert-butil 3,5'-dicloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il((tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)carbamato racémico (114 mg, 0.250 mmol), trans-N1-((R)-1-metoxipropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (70 mg, 0.376 mmol) y DIPEA (0.088 ml, 0.501 mmol) seguido por NMP (0.1 ml). La mezcla se calentó a 110 °C, durante 60 hr, a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa y se liofilizó. El sólido de color blanco resultante fue de base libre disolviendo en EtOAc y a continuación se lavó con NaOH 1M (x3), agua (x2), salmuera saturada (x2), a continuación se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante a continuación se purificó mediante cromatografía de separación quiral para producir la 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (mg), LCMS (*m/z*): 522.1/523.9 (MH⁺), *t*R = 0.675 min. y la 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (mg) LCMS 522.1/523.9 (*m/z*): (MH⁺), tiempo de retención = 0.675 min.

Ejemplo 74 (Compuestos 321 y 325)

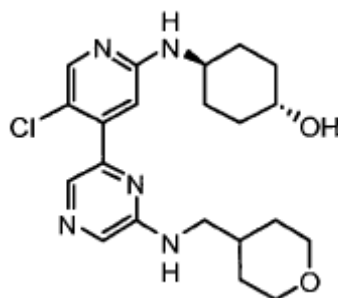
25 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina y 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((R)-tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



30 Los compuestos se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 73, excepto que utilizando la tetrahydro-2H-piran-2-il)metanol para proveer la 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((S)-tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina LCMS (*m/z*): 522.1/524.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.708 min y la 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-(((R)-tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina LCMS (*m/z*): 522.1/524.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.708 min.

Ejemplo 75 (Compuesto 208)

35 trans-4-(5-cloro-4-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol



Etapa 1: Preparación de 6-cloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina:

5 Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (950 mg, 6.38 mmol), DMSO (14 ml), TEA (1.067 ml, 7.65 mmol) y (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (771 mg, 6.70 mmol) se agitó a 75 °C, durante 6 horas, y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 300 ml de acetato de etilo, se lavó con solución de NaOH 1M (1x), agua (1x), solución salina saturada (1x), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y concentró a masa constante, lo que produjo 1185 mg del compuesto base como base libre, utilizado sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 228.0 (MH+), tiempo de retención = 0.73 min.

Etapa 2. Preparación de la 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina:

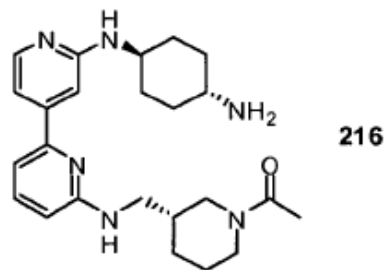
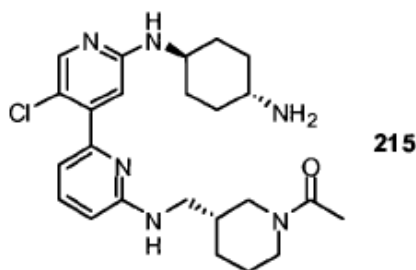
10 Una mezcla de 6-cloro-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (1390 mg, 6.10 mmol), ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (2141 mg, 12.21 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (399 mg, 0.488 mmol), DME (24 ml) y carbonato de sodio 2M (9.16 ml, 18.31 mmol) se agitó a 110-115 °C, durante 90 min y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió, se adicionaron 30 ml de acetato de etilo y 20 ml de metanol, se filtró y concentró al producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando columna de 80g eluyendo con 20-75% de acetato de etilo en heptano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 980 mg del compuesto base como base libre. LCMS (m/z): 323.0 (MH+), tiempo de retención = 0.81 min.

Etapa 3. Preparación de trans-4-(5-cloro-4-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol:

20 Una mezcla de 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (375 mg, 1.162 mmol), DMSO (3.5 ml) y trans-4-aminociclohexanol (1204 mg, 10.46 mmol) se agitó a 100 °C, durante 18 horas y el progreso se siguió por LCMS. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se adicionó 300 ml de acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3x), agua (2x), solución saturada salina (1x), se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró a sólido en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 40g, eluyendo lentamente de (80% de acetato de etilo 20% heptano con 2% MeOH) a 100% de acetato de etilo con 2% MeOH. Las fracciones deseadas se concentran a una masa constante, se liofilizan a partir de ACN/agua 1:1 (no se disuelve completamente), se volvió a liofilizar de 80 ml de solución (60/40) ACN/agua con sonicación para disolver el sólido, produciendo 270 mg del compuesto base como base libre. LCMS (m/z): 418.3 (MH+), tiempo de retención = 0.52 min.; 1H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.19 - 1.55 (m, 6 H) 1.71 (d, J=12.89 Hz, 2 H) 1.85 - 2.15 (m, 5 H) 3.28 - 3.32 (dMeOH, 2H App.) 3.40 (td, J=11.72, 1.76 Hz, 2 H) 3.50 - 3.73 (m, 2 H) 3.94 (dd, J=11.28, 3.08 Hz, 2 H) 6.66 (s, 1H) 7.86 (s, 2 H) 7.99 (s, 1 H)

Ejemplo 76 (Compuesto 215 y 216)

1-((R)-3-((2'-(trans-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)piperidin-1-il)etanona y 1-((R)-3-((2'-(trans-4-aminociclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)piperidin-1-il)etanona



Etapa 1. Preparación de (R)-tert-butil 3-((2'-(trans-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil) piperidina-1-carboxilato:

5 Una mezcla de trans-N1-(5'-cloro-6-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)ciclohexano-1,4-diamina (Ejemplo 1a, etapa 2) (50 mg, 0.156 mmol), DMSO (0.75 ml), (R)-tert-butil 3-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (167 mg, 0.779 mmol) y TEA (0.033 ml, 0.234 mmol) se agitó a 100-105 °C, durante 40 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se adicionó 0.75 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa, y se liofilizó para producir 36 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 515.4 (MH⁺), tiempo de retención = 0.64 min.;

10 Etapa 2. Preparación de bencil trans-4-(5'-cloro-6-((S)-piperidin-3-il-metilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilcarbamato:

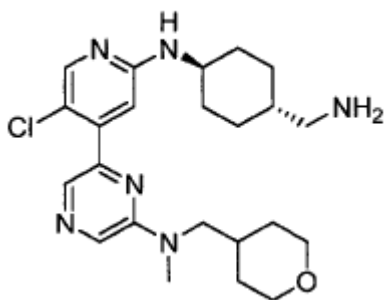
15 Una mezcla de (R)-tert-butil 3-((2'-(trans-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil) piperidina-1-carboxilato (36 mg, 0.070 mmol), DCM (1.2 ml), TEA (0.019 ml, 0.140 mmol) y bencil 2,5-dioxopirrolidin-1-il carbonato (26.1 mg, 0.105 mmol) se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. A esta mezcla de reacción en bruto se le adicionaron 25 ml de acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio 2M, agua (2x) y solución saturada salina (1x), se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró al intermedio en bruto. Al intermedio en bruto se le adicionó **HCl 4M** en Dioxano (2 ml, 8.00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora. La mezcla de reacción en bruto se concentró a masa constante, disuelto en 1ml de DMSO y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 15 mg del compuesto base, como una sal de TFA. LCMS (m/z): 549.4 (MH⁺), tiempo de retención = 0.67 min.

Etapa 3. Preparación de 1-((R)-3-((2'-(trans-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)piperidin-1-il)etanona y 1-((R)-3-((2'-(trans-4-aminociclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)piperidin-1-il)etanona:

25 Una mezcla de bencil trans-4-(5'-cloro-6-((S)-piperidin-3-il-metilamino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilcarbamato (15 mg, 0.027 mmol), DCM (2 mL), TEA (0.011 mL, 0.082 mmol) y anhídrido acético (3.09 µL, 0.033 mmol) se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. El solvente se concentró completamente. El matraz de la mezcla de reacción se purgó con argón, se le adicionó paladio sobre carbón activado al 10% (5 mg, 4.70 µmol) y seguido por la adición cuidadosa de MeOH (0.8 mL). La mezcla resultante se agitó bajo hidrógeno por 45 minutos a temperatura ambiente y se controló por LCMS. A la mezcla de reacción en bruto se le adicionaron 2 ml de DCM, se filtró y el solvente se concentró completamente. El residuo resultante se disolvió en 1.0 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proveer dos fracciones que corresponden a los dos compuestos base respectivamente. Después de la liofilización, se obtuvieron 4.0 mg de 1-((R)-3-((2'-(trans-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)piperidin-1-il)etanona, como una sal de TFA. LCMS (m/z): 457.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.46 min. Además, también se obtuvo 1.0 mg de 1-((R)-3-((2'-(trans-4-aminociclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)piperidin-1-il)etanona, como la sal de TFA. LCMS (m/z): 423.2(MH⁺), tiempo de retención = 0.45 min. Esta reacción produjo dos productos que se separaron y purificaron por HPLC.

Ejemplo 77 (Compuesto 249)

6-(2-(trans-4-(aminometil)ciclohexilamino)-5-cloropiridin-4-il)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina



Etapa 1. Preparación de 6-cloro-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina:

5 Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (298 mg, 2.000 mmol), DMSO (6 ml), TEA (0.418 ml, 3.00 mmol) y N-metil-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)metanamina (264 mg, 2.040 mmol) se agitó a 70 °C, durante 16 horas, y el progreso de reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción en bruto se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con 150 ml de acetato de etilo, se lavó con solución de NaOH 1M (1x), agua (2x), solución saturada salina (1x), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y concentró a masa constante, lo que produjo 475 mg del compuesto base como base libre, que se usó sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 242.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.85 min.

Etapa 2. Preparación de 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina:

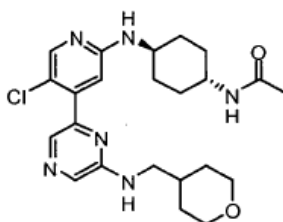
10 A la 6-cloro-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (450 mg, 1.862 mmol), se le adicionó ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico (588 mg, 3.35 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (182 mg, 0.223 mmol), DME (8 ml) y carbonato de sodio 2M (2.79 ml, 5.59 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 110-115°C, durante 90 minutos, y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de la mezcla de reacción se enfrió, se adicionaron 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de metanol, se filtró y concentró al producto en bruto. El producto en
15 bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 24g eluyendo con 20-75% de acetato de etilo en heptano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 499 mg del compuesto base como base libre. LCMS (m/z): 337.1 (MH⁺), tiempo de retención = 0.90 min.

Etapa 3. Preparación de 6-(2-(trans-4-(aminometil)ciclohexilamino)-5-cloropiridin-4-il)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina:

20 Una mezcla de 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-metil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (15 mg, 0.045 mmol), DMSO (0.4 ml), y tert-butil (trans-4-aminociclohexil)metilcarbamato (92 mg, 0.401 mmol) se agitó a 100-105 °C, durante 18 horas, y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. Al intermedio en bruto se le adicionó HCl acuoso 6M (120 µl, 0.720 mmol) y se calentó a 80°C, durante 40 minutos, y el progreso de la reacción se siguió por
25 LCMS. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se adicionó 0.5 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización, se obtuvieron 15.6 mg del compuesto base, como una sal de TFA. LCMS (m/z): 445.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.59 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.12 - 1.47 (m, 6 H) 1.59 (d, J=12.60 Hz, 2 H) 1.67 (ddd, J=7.18, 3.81, 3.66 Hz, 1 H) 1.92 (d, J=12.31 Hz, 2 H) 2.01 - 2.11 (m, 1 H) 2.16 (d, J=11.43 Hz, 2 H) 2.83 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 3.33 - 3.45 (m, 2 H) 3.56 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 3.60 - 3.72 (m, 1 H) 3.93 (dd, J=11.14, 2.93 Hz, 2 H) 6.92 (s, 1 H) 8.02 (d, J=2.64 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H).

30 Ejemplo 78 (Compuesto 244)

N- (trans-4-(5-cloro-4-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il- amino)ciclohexil) acetamida

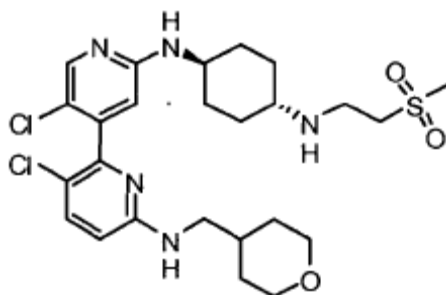


Etapa 1: Preparación de la N-(trans-4-(5-cloro-4-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-ilamino)ciclohexil)acetamida :

- 5 Una mezcla de trans-N1-(5-cloro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano- 1,4-diamina (ejemplo 85) (14 mg, 0.034 mmol), DCM (0.5 ml), THF (0.500 ml), TEA (0.014 ml, 0.101 mmol) y anhídrido acético (3.48 μ l, 0.037 mmol) se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora, y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. El solvente se concentró completamente, se adicionó 1.0 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización se obtuvieron 6.3 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 445.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.59 min.; 1H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.21 - 1.55 (m, 6 H) 1.70 (d, J=12.89 Hz, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 1.93 - 2.06 (m, 3 H) 2.10 (br. s., 2 H) 3.28 - 3.32 (dMeOH, 2H App.) 3.34 - 3.47 (m, 2 H) 3.55 - 3.73 (m, 2 H) 3.94 (dd, J=11.28, 3.08 Hz, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.94 (s, 2 H) 8.01 (s, 1 H).

Ejemplo 79 (Compuesto 254)

- 10 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-(2-(metilsulfonyl)etilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

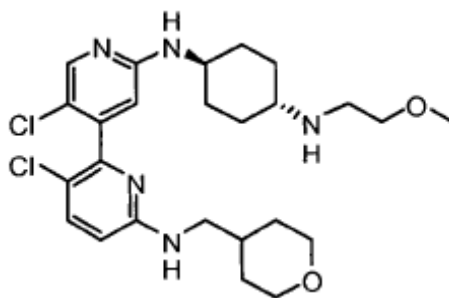


Etapa 1. Preparación de 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-(2-(metilsulfonyl)etilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina:

- 15 Una mezcla de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (Ejemplo 87) (40 mg, 0.089 mmol), carbonato de potasio (30.7 mg, 0.222 mmol), DMSO (0.4 ml) y 2-(metilsulfonyl)etil metanosulfonato (Ejemplo 20, etapa 1) (26.9 mg, 0.133 mmol) se agitó a 100 °C y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. Después de 4 horas, a la mezcla de reacción en bruto se le adicionó 2-(metilsulfonyl)etil metanosulfonato (26.9 mg, 0.133 mmol) y se agitó a 100 °C, durante un adicional de 4 horas. La mezcla de la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron 0.5 mL de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización a la sal de TFA, se obtuvieron 16.9 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 556.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.61 min.; 1H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.18 - 1.53 (m, 4 H) 1.53 - 1.72 (m, 4 H) 1.86 (dddd, J=14.83, 7.58, 3.96, 3.81 Hz, 1 H) 2.24 (d, J=10.55 Hz, 4 H) 3.11 (s, 3 H) 3.19 (d, J=6.74 Hz, 2 H) 3.25 (br. s., 1 H) 3.38 (td, J=11.72, 1.76 Hz, 2 H) 3.56 (s, 4 H) 3.72 (t, J=11.28 Hz, 1 H) 3.92 (dd, J=11.28, 2.78 Hz, 2 H) 6.61 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 6.67 - 6.77 (m, 1 H) 7.50 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H).
- 20
- 25

Ejemplo 80 (Compuesto 258)

3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



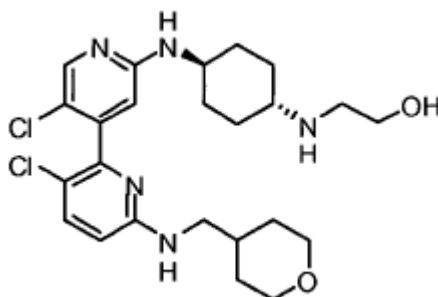
- 30 Etapa 1: Preparación de la 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina:

Una mezcla de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (ejemplo 87)(40 mg, 0.089 mmol), carbonato de potasio (30.7 mg, 0.222 mmol), DMSO (0.4 ml) y 1-bromo-

2-metoxietano (18.52 mg, 0.133 mmol) se agitó a 80 °C, durante 2 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. A la mezcla de reacción en bruto se le adicionó BOC-Anhídrido (0.041 mL, 0.178 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 2 hr. El intermedio BOC se purificó mediante LC preparativa y se liofilizó a la sal de TFA, el cual a continuación se mezcló con HCl 4M (1 mL, 4.00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora. El solvente se concentró completamente, el residuo resultante disuelto en 1 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización a la sal de TFA, se obtuvieron 5.3 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 508.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.63 min,

Ejemplo 81 (Compuesto 259)

2-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino) etanol



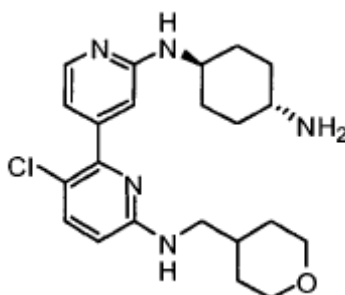
10

Etapa 1. Preparación del 2-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino) etanol:

Una mezcla de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina- 2',6-diamina (ejemplo 87)(40 mg, 0.089 mmol), carbonato de potasio (30.7 mg, 0.222 mmol), DMSO (0.4 ml) y 2-bromoetanol (16.65 mg, 0.133 mmol) se agitó a 80 °C, durante 2 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS, A esta mezcla de reacción en bruto se le adicionó BOC-Anhídrido (0.041 mL, 0.178 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 2 hr. El intermedio BOC se purificó mediante LC preparativa, y se liofilizó a una sal de TFA. A continuación, se adicionó HCl 4M en Dioxano (1 mL, 4.00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora. El solvente se concentró completamente, el residuo resultante disuelto en DMSO, se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización a la sal de TFA, se obtuvieron 6.1 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 494.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.60 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d4, 25°C) δ ppm 1.18 - 1.51 (m, 4 H) 1.50 - 1.73 (m, 4 H) 1.78 - 1.95 (m, J=14.80, 7.62, 7.47, 3.66, 3.66 Hz, 1 H) 2.23 (d, J=11.43 Hz, 4 H) 3.09 - 3.24 (m, 5 H) 3.38 (td, J=11.79, 1.61 Hz, 2 H) 3.64 - 3.77 (m, 1 H) 3.77 - 3.84 (m, 2 H) 3.92 (dd, J=11.28, 3.08 Hz, 2 H) 6.59 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.49 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)

Ejemplo 82 (Compuesto 265)

N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3-cloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



Etapa 1. Preparación de 3-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina

Una mezcla de 6-bromo-5-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (intermedio E) (630 mg, 2.062 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-il borónico (639 mg, 4.54 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (168 mg, 0.206 mmol), DME (9 ml) y carbonato de sodio 2M (3.09 ml, 6.18 mmol) se agitó a 105 °C, durante 2 horas, y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con 30ml de

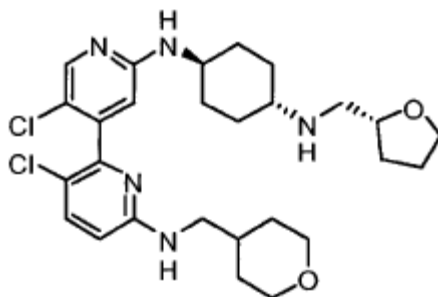
30

acetato de etilo, 10 ml de metanol, se filtró y concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 40g y eluyendo con 5-45% de acetato de etilo en heptano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante produciendo, 516 mg del compuesto base como base libre. LCMS (m/z): 332.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.88 min

- 5 Etapa 2. Preparación de la N^{2'}-(trans-4-aminociclohexil)-3-cloro-N⁶-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina: Una mezcla de 3-cloro-2'-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (250 mg, 0.777 mmol), DMSO (2 ml), y trans-ciclohexano-1,4-diamina (798 mg, 6.99 mmol) se agitó a 105 °C, durante 20 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 250 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1x), agua (2x), se filtró y el solvente se concentró completamente. El producto en bruto se disolvió en 5 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización a la sal de TFA, se obtuvieron 180 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 416.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.52 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.20 - 1.41 (m, 2 H) 1.46 - 1.74 (m, 6 H) 1.85 (ddd, J=10.99, 7.33, 4.25 Hz, 1 H) 2.06 - 2.30 (m, 4 H) 3.19 (br. s., 1 H) 3.26 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.33 - 3.46 (m, 2 H) 3.59 - 3.76 (m, 1 H) 3.93 (dd, J=11.14, 3.22 Hz, 2 H) 6.60 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=6.74 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.49 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=6.74 Hz, 1 H)

Ejemplo 83 (Compuesto 268)

3,5'-dicloro-N⁶-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N^{2'}-(trans-4-(((R)-tetrahydrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



- 20 Etapa 1. Preparación de (R)-(tetrahydrofurano-2-il)metil metanosulfonato:

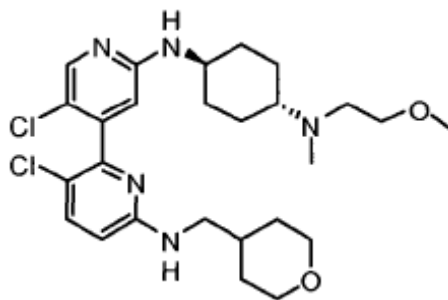
Una mezcla de (R)-(tetrahydrofurano-2-il)metanol (600 mg, 5.87 mmol), DCM (35 ml), TEA (0.983 ml, 7.05 mmol) se diluyó con metanosulfonyl cloruro (0.467 ml, 5.99 mmol), a través de la adición gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 5 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción en bruto se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1x), agua (2x), se filtró y concentró a una masa constante, lo que produjo 980 mg del compuesto base, que se usó sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 181.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.40 min

Etapa 2. Preparación de la 3,5'-dicloro-N⁶-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N^{2'}-(trans-4-(((R)-tetrahydrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina:

- 30 A la N^{2'}-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N⁶-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (ejemplo 87) (40 mg, 0.089 mmol), se le adicionó carbonato de potasio (30.7 mg, 0.222 mmol), DMSO (0.4 ml) y (R)-(tetrahydrofurano-2-il)metil metanosulfonato (24.01 mg, 0.133 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C, durante 4 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. Después de aproximadamente 4 horas se adicionó (R)-(tetrahydrofurano-2-il)metil metanosulfonato (24.01 mg, 0.133 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C, durante 4 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron 0.5 mL de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización a una sal de TFA, se obtuvieron 9.1 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 534.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.62 min.

Ejemplo 84 (Compuesto 272)

3,5'-dicloro-N^{2'}-(trans-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-N⁶-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina:



Etapa 1. Preparación del (1s,4s)-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexanol:

5 A la 3,5'-dicloro-2'-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (intermedio G) (712 mg, 1.999 mmol), se le adicionó DMSO (4.5 ml), TEA (1.114 ml, 8.00 mmol) y (1s,4s)-4-aminociclohexanol (607 mg, 4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 95-100 °C, durante 96 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió, se adicionaron 250 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1x) agua (2x) y se concentró a masa constante. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílica gel utilizando una columna de 40g eluyendo con 25-95 % de acetato de etilo en heptano. Las fracciones deseadas se concentraron a masa constante, lo que produjo 380 mg del compuesto base como base libre. LCMS (m/z): 451.1 (MH+), tiempo de retención = 0.65 min

Etapa 2. Preparación del (1s,4s)-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilo metanosulfonato:

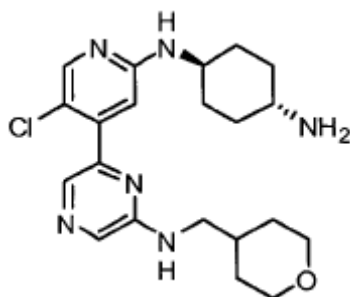
15 Al (1s,4s)-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexanol (375 mg, 0.831 mmol), se le adicionaron DCM (8 ml), y TEA (0.174 ml, 1.246 mmol) y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. A continuación, con agitación se adicionó metanosulfonil cloruro (0.071 ml, 0.914 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas, y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. A la mezcla de reacción en bruto se le adicionaron 250 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1x) agua (2x) y se concentró a masa constante produciendo, 441mg del compuesto base como base libre, utilizado sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 529.3 (MH+), tiempo de retención = 0.75 min.

Etapa 3. Preparación de la 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina:

25 Al (1s,4s)-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilo metanosulfonato (48 mg, 0.091 mmol), se le adicionó t-Butanol (0.22 ml) y 2-metoxi-N-metiletanamina (202 mg, 2.266 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95-100 °C, durante 5 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron 12 ml de acetato de etilo luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1x) agua (2x) y el solvente se concentró completamente. El residuo resultante se disolvió en 1 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización a la sal de TFA, se obtuvieron 8.61 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 522.2 (MH+), tiempo de retención = 0.63 min.; ¹H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.18 - 1.56 (m, 4 H) 1.59 - 1.79 (m, 4 H) 1.79 - 1.95 (m, 1 H) 2.02 - 2.35 (m, 4 H) 2.87 (s, 3 H) 3.19 (d, J=6.74 Hz, 2 H) 3.24 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 3.32 - 3.41 (m, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 3.46 - 3.58 (m, 1 H) 3.63 - 3.78 (m, 3 H) 3.92 (dd, J=11.14, 2.93 Hz, 2 H) 6.60 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 7.49 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)

Ejemplo 85 (Compuesto 203)

35 trans-N1-(5-cloro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

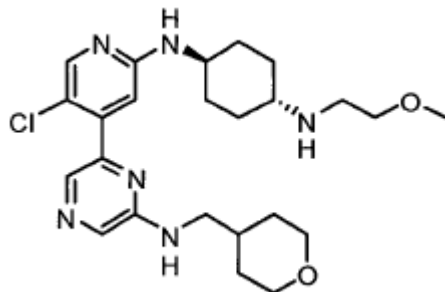


Etapa 1. Preparación de trans-N1-(5-cloro-4-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina

5 A la 6-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazin-2-amina (ejemplo 75 etapa 2) (20 mg, 0.062 mmol), se le adicionó DMSO (0.6 ml) y trans-ciclohexano-1,4-diamina (63.7 mg, 0.558 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 100-105 °C, durante 18 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con 0.5 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización a la sal de TFA, se obtuvieron 13.7 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 417.3 (MH⁺), tiempo de retención = 0.46 min.; 1H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.22 - 1.78 (m, 8H) 1.81 - 2.01 (m, 1 H) 2.03 - 2.28 (m, 4 H) 3.05 - 3.21 (m, 1 H) 3.28 - 3.32 (dMeOH, 2H App.) 3.39 (td, J=11.72, 1.76 Hz, 2 H) 3.62 - 3.79 (m, 1 H) 3.94 (dd, J=11.14, 3.22 Hz, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 7.92 (d, J=2.93 Hz, 2 H) 8.05 (s, 1H).

Ejemplo 86 (Compuesto 243)

trans-N1-(5-cloro-4-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)-N4-(2-metoxietil)ciclohexano-1,4-diamina

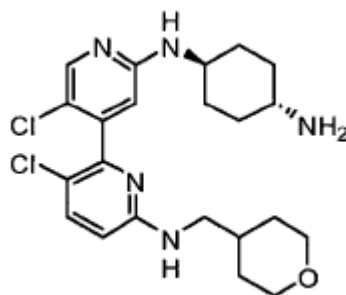


15 Etapa 1. Preparación de la trans-N1-(5-cloro-4-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)-N4-(2-metoxietil)ciclohexano-1,4-diamina

20 A la trans-N1-(5-cloro-4-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina (Ejemplo 85) (16 mg, 0.038 mmol), se le adicionó DMSO (0.4 ml), carbonato de potasio (15.91 mg, 0.115 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (7.47 mg, 0.054 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C, durante 6 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron 0.5 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización a la sal de TFA, se obtuvieron 2.7 mg del compuesto base. LCMS (m/z): 475.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.51 min.

Ejemplo 87 (Compuesto 253)

25 N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

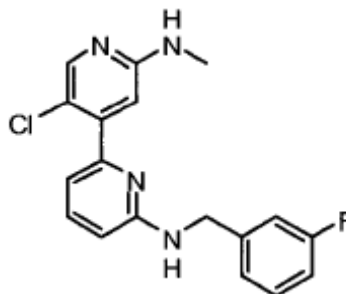


Etapa 1. Preparación de la N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina:

5 A la 3,5'-dicloro-2'-fluoro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio G)(250 mg, 0.702 mmol), se le adicionaron DMSO (3 ml) y trans-ciclohexano-1,4-diamina (952 mg, 6.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C, durante 20 horas y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 250 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1x), agua (3x) y se concentró a masa constante, lo que produjo 320 mg de producto como una base libre, que se usó sin una purificación adicional. Una porción del compuesto base, 25 mg se purificó mediante LC preparativa y se liofilizó para proveer 17.6 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 450.2 (MH⁺), tiempo de retención = 0.58 min.; 1H RMN (300 MHz, METANOL-d₄, 25°C) δ ppm 1.16 - 1.76 (m, 8 H) 1.76 - 1.98 (m, 1 H) 2.04 - 2.27 (m, 4 H) 3.06 - 3.16 (m, 1 H) 3.19 (d, J=6.74 Hz, 2 H) 3.37 (t, J=11.87 Hz, 2 H) 3.62 - 3.77 (m, 1 H) 3.92 (dd, J=11.28, 3.08 Hz, 2 H) 6.61 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.50 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H).

Ejemplo 88 (Compuesto 178)

15 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-metil-2,4'-bipiridina-2',6-diamina

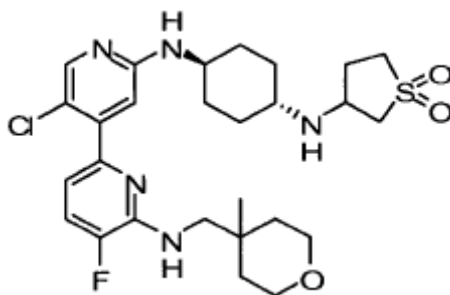


Etapa 1. Preparación de 5'-cloro-N6-(3-fluorobencil)-N2'-metil-2,4'-bipiridina-2',6-diamina:

20 Una mezcla de 5'-cloro-2'-fluoro-N-(3-fluorobencil)-2,4'-bipiridin-6-amina (Intermedio B) (15 mg, 0.045 mmol), se le adicionó DMSO (0.4 ml) y metil amina al 40% en agua (200 µl, 2.293 mmol) en un tubo de microondas, se sometió al microondas a 145 °C, durante 900 segundos y el progreso de la reacción se siguió por LCMS. La mayoría de la amina se eliminó con vacío, se adicionaron 0.5 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante LC preparativa. Después de la liofilización se obtuvieron 13.9 mg del compuesto base como una sal de TFA. LCMS (m/z): 343.0 (MH⁺), tiempo de retención = 0.67 min.; 1H RMN (300 MHz, METHANOLd₄, 25°C) δ ppm 2.97 (s, 3 H) 4.62 (s, 2 H) 6.81 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 6.91 - 7.02 (m, 3 H) 7.09 (d, J=9.96 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.62 Hz, 1H) 7.27 - 7.39 (m, 1 H) 7.69 (dd, J=8.50, 7.33 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H).

Ejemplo 89 (Compuesto 332)

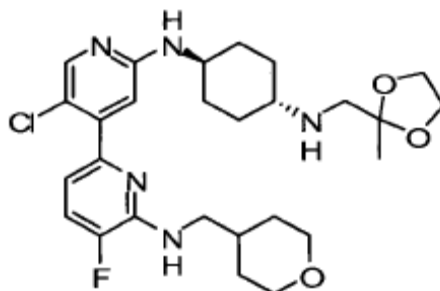
5'-cloro-5-fluoro-N6-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-((trans-4-((1,1-dioxohexahidro-1-tiopiran-4-il)-3-ilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



5 A una solución de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)- 2,4'-bipiridina-2',6-diamina (40 mg, 0.089 mmol) en DMF (0.5 ml), se le adicionaron carbonato de potasio (49.4 mg, 0.357 mmol), 3-cloro-1,1-dioxotetrahydro-1-tiofeno (83 mg, 0.536 mmol) y yoduro de sodio (40.2 mg, 0.268 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C, durante 42 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa y se liofilizó para proveer 3.8 mg polvo de color blanco crema del compuesto base como su sal de TFA. LCMS (m/z): 566.2 (MH+), tiempo de retención = 0.64 min.

10 Ejemplo 90 (Compuesto 333)

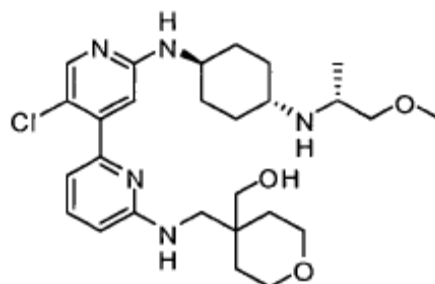
5'-cloro-5-fluoro-N2'-(trans-4-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil)aminociclohexil)-N6-((tetrahydro-2Hpiran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



15 A una solución de N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (21 mg, 0.048 mmol) en DCM (1.0 ml), se le adicionaron 2-metil-1,3-dioxolano-2-carbaldehído (sintetizado siguiendo el procedimiento descrito en Org. Lett., 2009, 11, 3542-3545), triacetoxiborohidruro de sodio (20.51 mg, 0.097 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa y se liofilizó para proveer 12 mg del polvo de color blanco crema del compuesto base como su sal de TFA. LCMS (m/z): 534.1 (MH+), tiempo de retención = 0.62 min.

Ejemplo 91 (Compuesto 349)

(4-((5'-cloro-2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-ilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil) tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol



25

Etapa 1. Síntesis del metil 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato

5 Al 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (2.57 g, 11.10 mmol) en DMSO (6 mL, por error, debería usar DMF) a temperatura ambiente, se le adicionaron metilcianoacetato (1 g, 10.09 mmol) y DBU (3.35 ml, 22.20 mmol) secuencialmente. La mezcla de color marrón se calentó a 85 °C en un vial de vidrio tapado, durante 3 horas. La solución resultante fue de color marrón oscuro.

La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* para proveer 0.944 g de aceite de color marrón. Este material en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Etapa 2. Síntesis de (4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

10 Al producto en bruto de la Etapa 1 (0.944 g, 5.58 mmol) en THF (5 ml) (una solución de color marrón oscuro) a 0 °C se adicionó gota a gota con una jeringa LAH (5.58 ml, 5.58 mmol). La mezcla de color marrón se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 18 horas. La mezcla resultante fue turbia de color amarillo. LC/MS mostró que contenía el producto deseado. A la reacción se le adicionó sulfato de sodio decahidrato sólido a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 20 min., a continuación se filtró y se lavó con DCM. El filtrado de color
15 amarillo se concentró *in vacuo* para proveer 0.74 g de aceite de color naranja. Este material en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

Etapa 3. Síntesis del (4-((6-bromopiridin-2-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

20 A la 2-bromo-6-fluoropiridina (0.448 g, 2.55 mmol) en NMP (4 ml) a temperatura ambiente se le adicionó TRIETILAMINA (0.852 ml, 6.12 mmol) y el producto en bruto obtenido en la etapa 2 (370 mg, 2.55 mmol) secuencialmente. La mezcla de color amarillo se calentó a 75 °C en un vial de vidrio tapado por 3 horas. LC/MS mostró aproximadamente 20% de conversión al producto. El calentamiento se continuó a 110 °C, durante 16 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* para proveer 0.5 g de aceite de color marrón. La mezcla en bruto se purificó por el sistema Analogix (columna de sílica gel 24 g, gradiente: 0 min, 100% de n-hexano; 2-127 min, 10% de EtOAc en Hex; 7-13 min. 20% de EtOAc en Hex; 13-16 min. 30% de EtOAc en Hex; 16-30 min. 50% de EtOAc en Hex; 30-35 min. 100% de EtOAc). Las fracciones puras se combinaron y concentraron *in vacuo* para proveer 0.13 g del producto deseado como un cristal de color blanco. LCMS (m/z): 301/303 (MH+), tiempo de retención = 0.67 min.
25

Etapa 4. Síntesis de (4-((5'-cloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

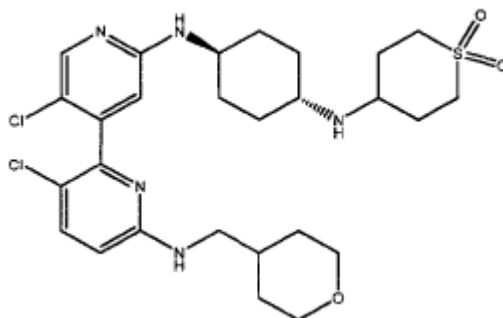
30 Siguiendo el mismo procedimiento que en el **Ejemplo 1b** utilizando el (4-((6-bromopiridin-2-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (de la Etapa 3) y el ácido 5-cloro-2-fluoropiridin-4-ilborónico, se obtuvo el producto deseado. LCMS (m/z): 352 (MH+), tiempo de retención = 0.54 min.

Etapa 5. Síntesis de (4-((5'-cloro-2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-ilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

35 Siguiendo el mismo procedimiento que en el **Ejemplo 1b** utilizando el (4-((5'-cloro-2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil) tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (de la Etapa 4) y la trans-N1-((R)-1-metoxipropan-2-il)ciclohexano-1,4-diamina, se obtuvo el producto deseado. LCMS (m/z): 518.2 (MH+), tiempo de retención = 0.47 min.

Ejemplo 92 (Compuesto 348)

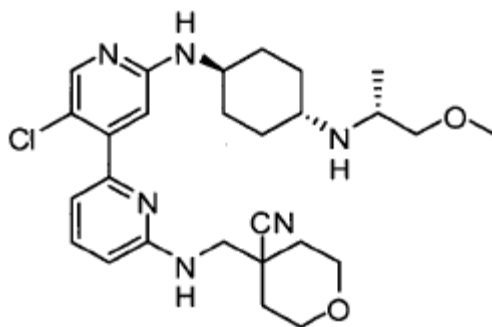
40 3,5'-dicloro-N6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(1,1-dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



5 El Compuesto N2'-(4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina (0.100 g, 0.222 mmol) (sintetizado de la misma manera como en el **Ejemplo 1b**), 2,3,5,6-tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona 1,1-dioxido (0.036 g, 0.244 mmol), y trietilamina (0.251 ml, 0.182 g, 1.798 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ anhidro (1.0 ml) y se coloca en atmósfera de argón. A continuación, esta solución se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0.094 g, 0.444 mmol). A continuación, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. En este momento se realizó una LC-MS. La reacción fue aproximadamente 25% completa. Se adicionaron más 2,3,5,6-tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona 1,1-dioxido (~ 4 equivalentes) y triacetoxiborohidruro de sodio (~ 8 equivalentes) y la reacción continúa por otras 27 horas. La reacción fue aproximadamente 60% completa según se indica por LC/MS. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (15 ml). Esta se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 x 15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el solvente se eliminó *in vacuo*. El material se purificó utilizando el HPLC y se liofilizó para proveer 19.7 mg de polvo de color blanco crema del compuesto base como su sal de TFA. LCMS (m/z): 582/584 (MH⁺), tiempo de retención = 0.58 min.

Ejemplo 93 (Compuesto 310)

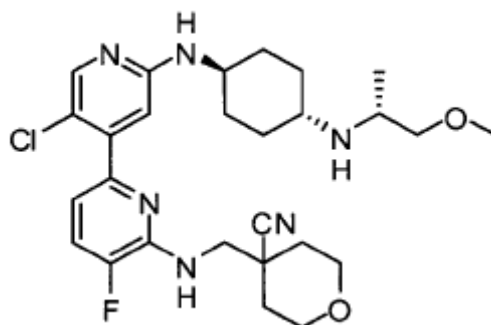
15 4-((5'-cloro-2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo



20 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b utilizando los Intermedios AB (40 mg, 0.115 mmol) y N1-((R)-1-metoxipropan-2-il)ciclohexano-trans-1,4-diamina (sintetizada en la etapa 2 del Ejemplo 67, 107mg, 0.577mmol). El producto se obtuvo como un polvo de color blanco crema (30.2 mg, 35.5% de rendimiento). LCMS (m/z): 513.2 [M+H]⁺; tiempo de retención = 0.531 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.04 (d, *J*=6.26 Hz, 2 H) 1.12 - 1.37 (m, 3 H) 1.84 - 2.06 (m, 3 H) 2.10 - 2.25 (m, 2 H) 2.44 - 2.69 (m, 1 H) 2.91 - 3.11 (m, 1 H) 3.20 - 3.39 (m, 3 H) 3.43 - 3.60 (m, 1 H) 3.61 - 3.83 (m, 3 H) 3.90 - 4.08 (m, 2 H) 4.41 (d, *J*=8.22 Hz, 1 H) 4.67 - 4.93 (m, 1 H) 6.37 - 6.62 (m, 2 H) 6.97 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.39 - 7.58 (m, 1 H).

25 Ejemplo 94 (Síntesis del Compuesto 340)

Síntesis del 4-((5'-cloro-5-fluoro-2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-ilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo

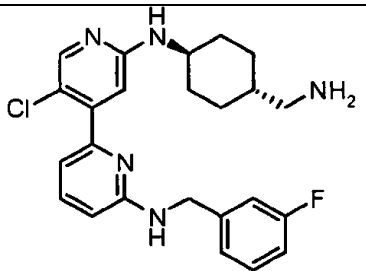
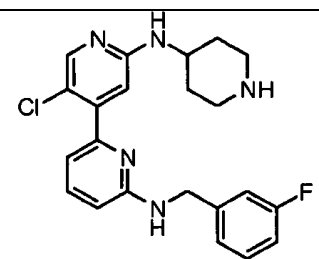
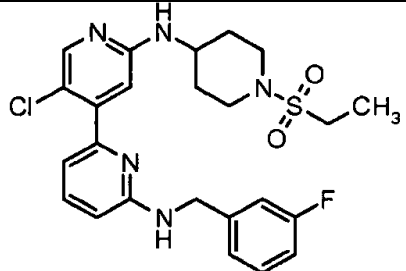
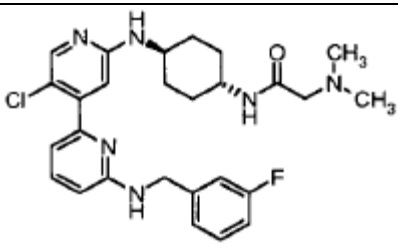
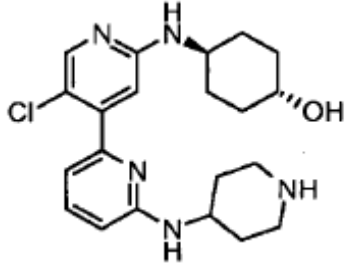


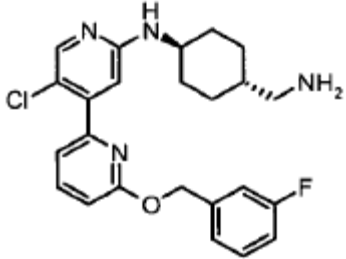
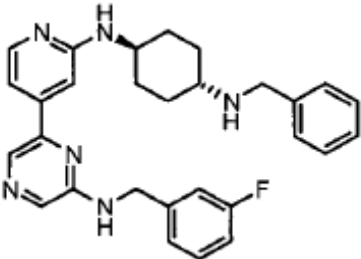
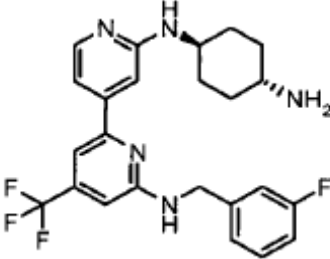
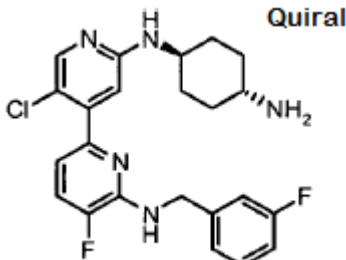
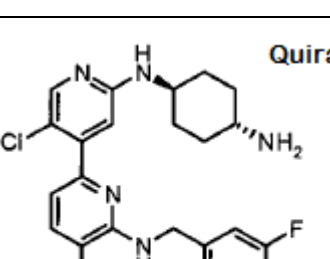
5 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, utilizando los intermedios AA (50 mg, 0.137 mmol) y N1-((R)-1-metoxipropan-2-il)ciclohexano-trans-1,4-diamina (sintetizados en la etapa 2 del Ejemplo 67, 128 mg, 0.685 mmol). El producto se obtuvo como un polvo de color blanco crema 35 mg (33.6% de rendimiento). LCMS (m/z): 531.2 [M+H]⁺; tiempo de retención = 0.595 min.

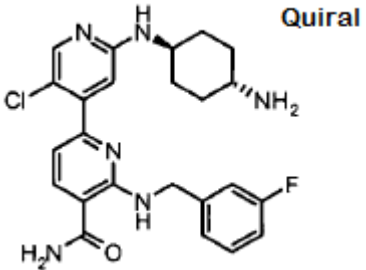
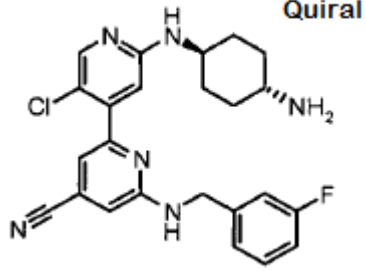
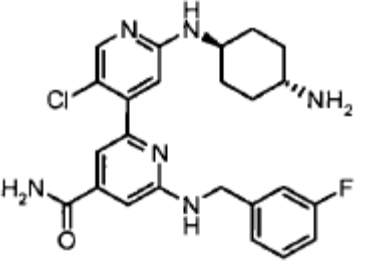
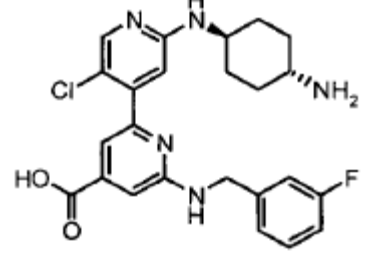
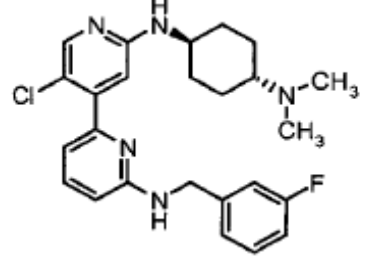
10 Los Ejemplos en Tabla 1 se prepararon usando métodos análogos a los descritos anteriormente. La columna de método en el Tabla 1 indica el procedimiento de síntesis, a partir de un ejemplo específico, que se utiliza para sintetizar un compuesto dado. Así, por ejemplo, el Compuesto 7 se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, mientras que el compuesto 25 se sintetizó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a, y similares.

Tabla 1

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
1		426.2	0.7	Ejemplo 1a
2		380.3	0.61	Ejemplo 2
3		415.3	0.67	Ejemplo 3

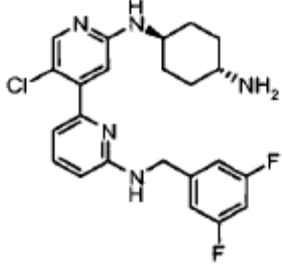
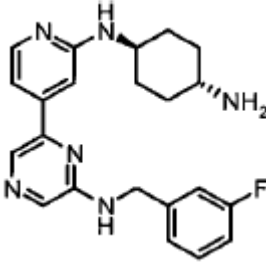
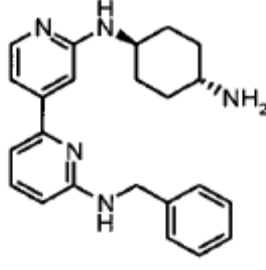
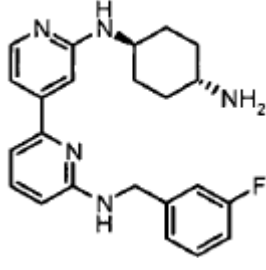
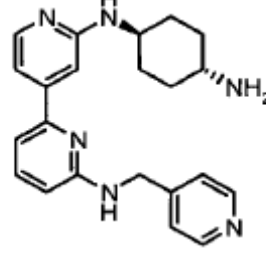
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
4		440.2	0.62	Ejemplo 4
5		412.2	0.6	Ejemplo 5
6		504.2	0.77	Ejemplo 6
7		511.3	0.62	Ejemplo 7
8		402.3	0.41	Ejemplo 8

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
9		441.3	0.76	Ejemplo 9
10		483.2	0.65	Ejemplo 10
11		460.3	0.72	Ejemplo 11
12		444.2	0.7	Ejemplo 12
13		451.2	0.67	Ejemplo 13

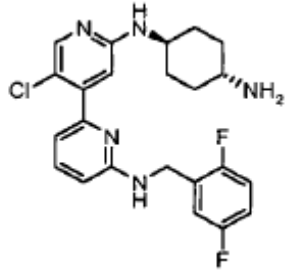
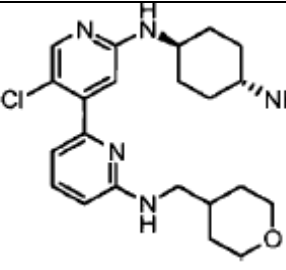
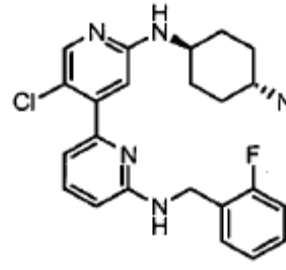
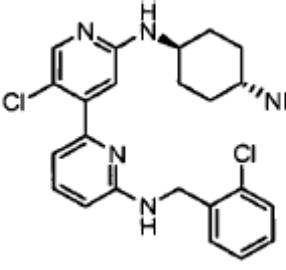
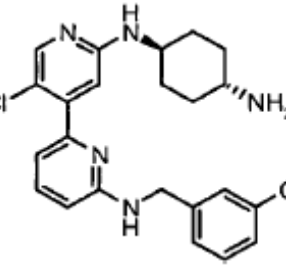
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
14	 <p>Quiral</p>	469.1	0.56	Ejemplo 14
15	 <p>Quiral</p>	451.2	0.7	Ejemplo 15
16		469.2	0.56	Ejemplo 16
17		470.2	0.61	Ejemplo 17
18		454.2	0.61	Ejemplo 18

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
19	<chem>Clc1ccn(c1Nc2ccncc2NCCc3ccc(F)cc3)C4CCCCC4NCCO</chem>	470.3	0.58	Ejemplo 19
20	<chem>Clc1ccn(c1Nc2ccncc2NCCc3ccc(F)cc3)C4CCCCC4NS(=O)(=O)CC</chem>	532.2	0.62	Ejemplo 20
21	<chem>Clc1ccn(c1Nc2ccncc2NCCc3ccc(F)cc3)C4CCCCC4NC</chem>	440.3	0.61	Ejemplo 21
22	<chem>Clc1ccn(c1Nc2ccncc2NCCc3ccc(F)cc3)C4CCCCC4NC</chem>	454.2	0.64	Ejemplo 22
23	<chem>Clc1ccn(c1Nc2ccncc2NCCc3cc(F)c(F)cc3)C4CCCCC4N5CCCC5</chem>	498.3	0.65	Ejemplo 23

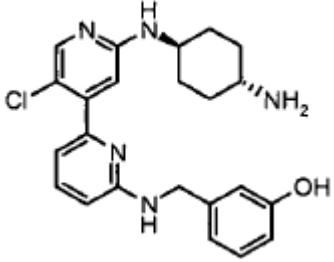
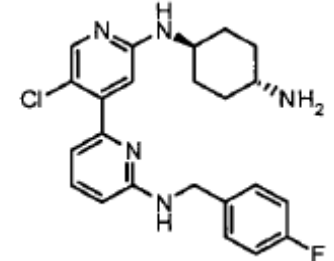
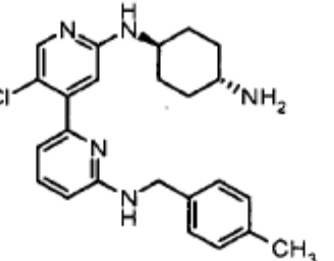
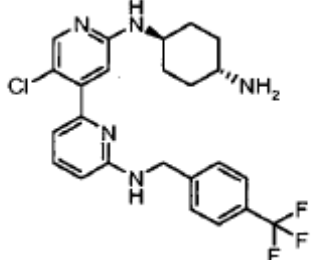
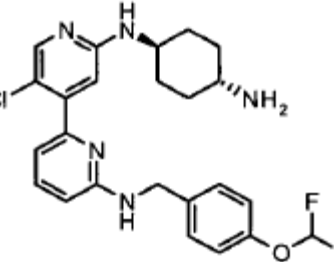
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
24		414.3	0.72	Ejemplo 1a
25		408.2	0.61	Ejemplo 1a
26		409.2	0.41	Ejemplo 1a
27		444.2	0.63	Ejemplo 1a
27		444.2	0.63	Ejemplo 1a

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
29		444.3	0.64	Ejemplo 1a
30 (compuesto comparativo)		393.2	0.54	Ejemplo 10
31 (compuesto comparativo)		374.3	0.56	Ejemplo 2
32 (compuesto comparativo)		392.3	0.59	Ejemplo 2
33 (compuesto comparativo)		375.3	0.36	Ejemplo 2

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
34 (compuesto comparativo)		427.3	0.61	Ejemplo 3
35 (compuesto comparativo)		410.3	0.41	Ejemplo 3
36		474.2	0.66	Ejemplo 1a
37		442.2	0.66	Ejemplo 1a
38		427.2	0.49	Ejemplo 1a

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
39		444.2	0.64	Ejemplo 1a
40		416.3	0.46	Ejemplo 1a
41		426.3	0.61	Ejemplo 1a
42		442.2	0.65	Ejemplo 1a
43		422.3	0.63	Ejemplo 1a

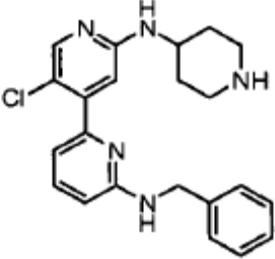
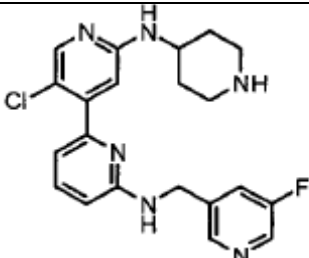
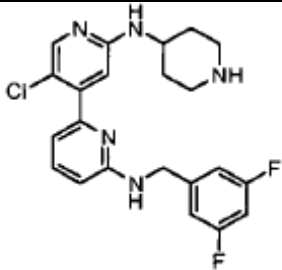
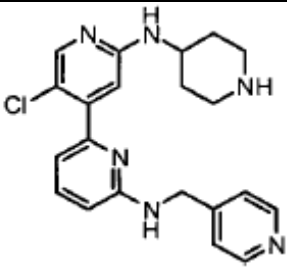
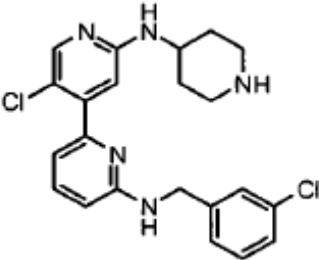
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
44		438.3	0.59	Ejemplo 1a
45		492.2	0.72	Ejemplo 1a
46		487.1/4 89.2	0.53	Ejemplo 1a
47		476.3	0.69	Ejemplo 1a
48		486.2/4 88.2	0.67	Ejemplo 1a

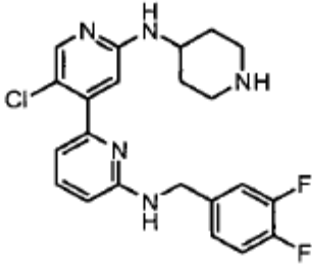
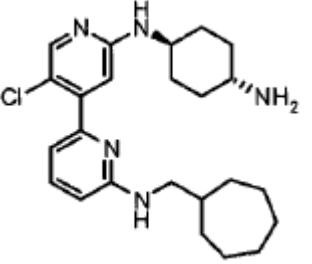
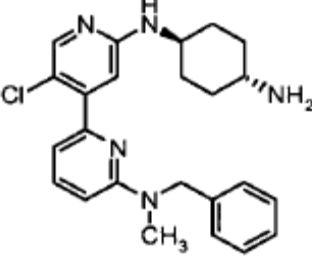
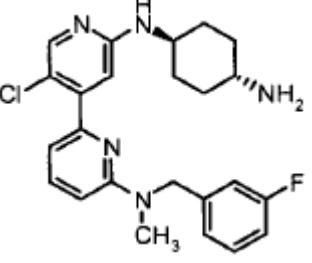
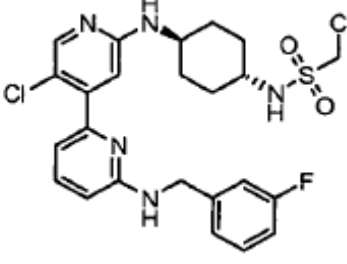
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
49		424.2	0.5	Ejemplo 1a
50		426.2	0.6	Ejemplo 1a
51		422.2	0.63	Ejemplo 1a
52		476.3	0.7	Ejemplo 1a
53		474.2	0.64	Ejemplo 1a

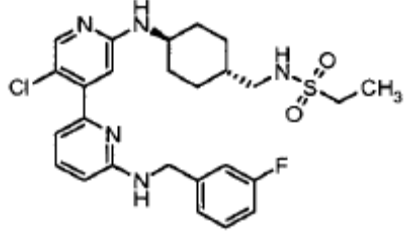
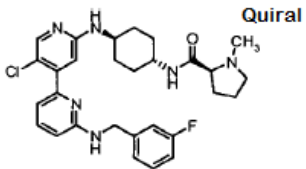
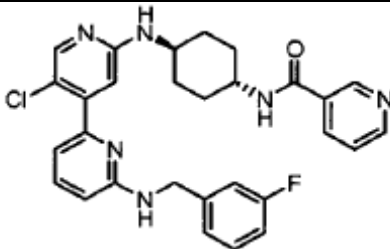
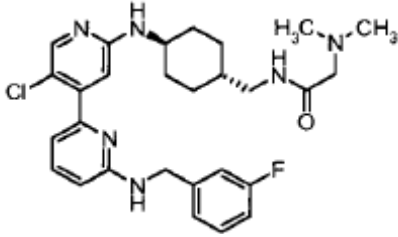
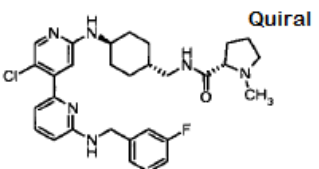
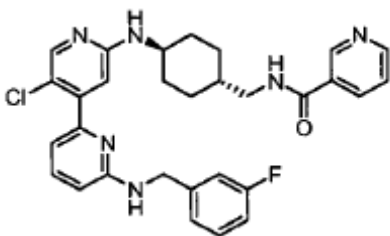
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
54		492.2	0.73	Ejemplo 1a
55		442.2	0.66	Ejemplo 1a
56		428.3	0.66	Ejemplo 4
57		422.3	0.6	Ejemplo 4
58		423.3	0.41	Ejemplo 4

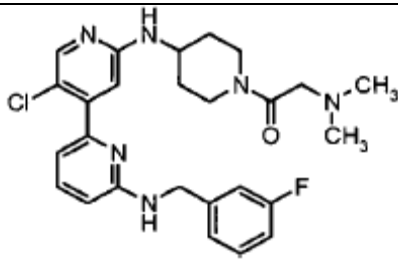
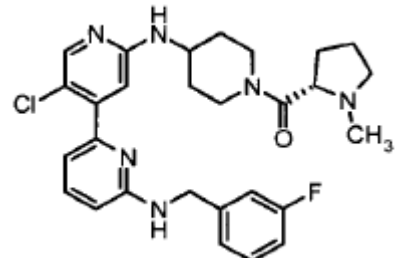
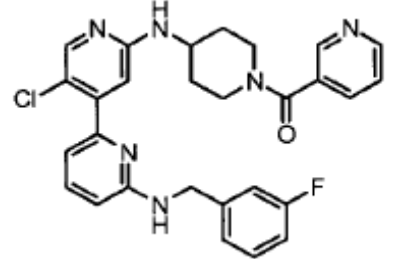
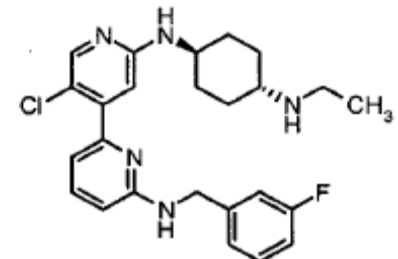
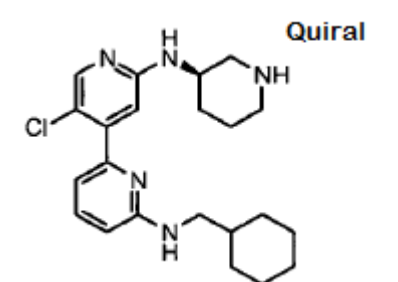
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
59		441.3	0.5	Ejemplo 4
60		423.3	0.41	Ejemplo 4
61		458.3	0.65	Ejemplo 4
62		456.3	0.67	Ejemplo 4
63		458.3	0.65	Ejemplo 4

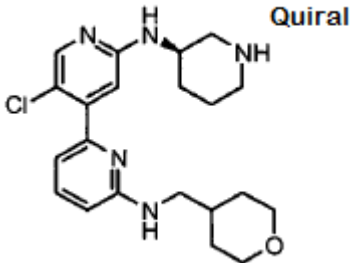
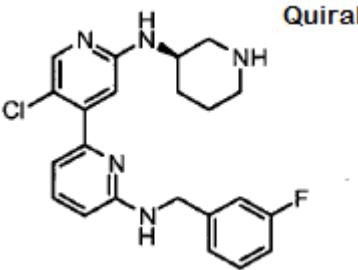
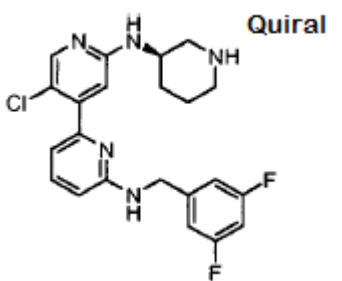
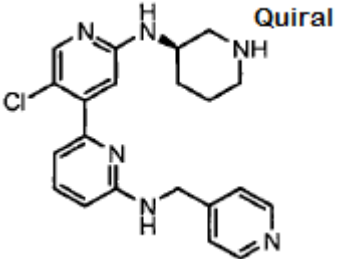
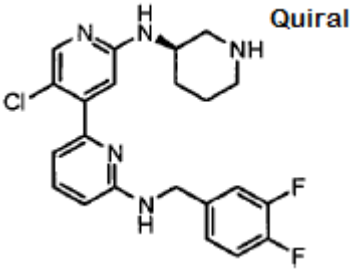
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
64		488.3	0.67	Ejemplo 4
65		458.3	0.66	Ejemplo 4
66		440.3	0.62	Ejemplo 4
67		512.3	0.91	Ejemplo 5
68		400.3	0.64	Ejemplo 5

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
69		394.3	0.58	Ejemplo 5
70		413.2	0.47	Ejemplo 5
71		430.2	0.63	Ejemplo 5
72		395.2	0.39	Ejemplo 5
73		428.2	0.65	Ejemplo 5

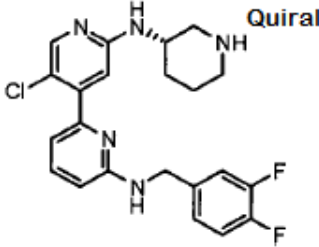
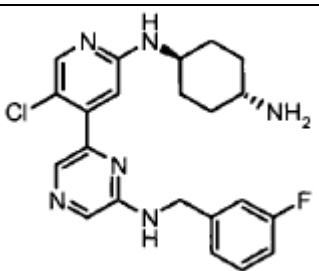
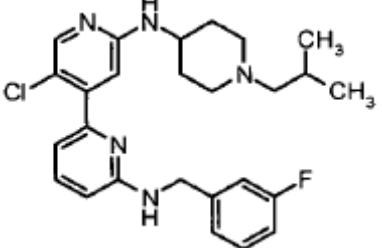
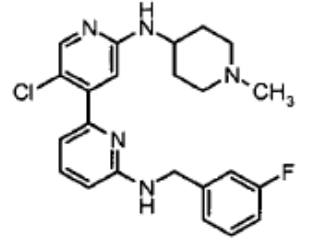
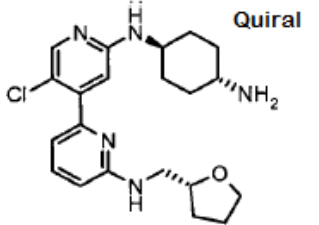
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
74		430.2	0.62	Ejemplo 5
75		428.4	0.68	Ejemplo 1a
76		422.3	0.7	Ejemplo 1a
77		440.2	0.73	Ejemplo 1a
78		518.3	0.74	Ejemplo 6

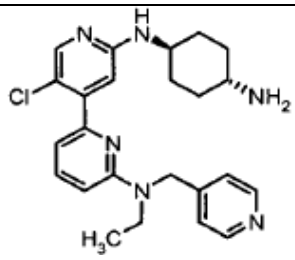
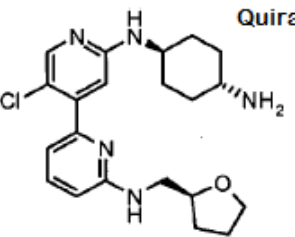
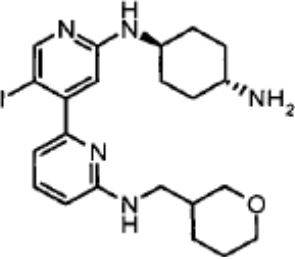
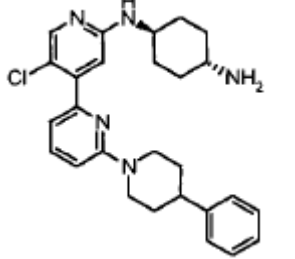
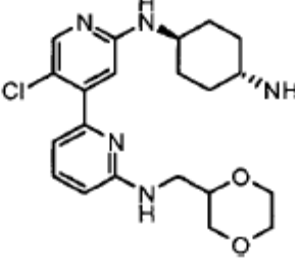
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
79		532.3	0.77	Ejemplo 6
80		537.3	0.63	Ejemplo 7
81		531.3	0.64	Ejemplo 7
82		525.3	0.64	Ejemplo 7
83		551.3	0.65	Ejemplo 7
84		545.3	0.66	Ejemplo 7

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
85		497.3	0.62	Ejemplo 7
86		523.3	0.63	Ejemplo 7
87		517.3	0.64	Ejemplo 7
88		454.3	0.62	Ejemplos 1, 10
89		400.3	0.65	Ejemplo 5

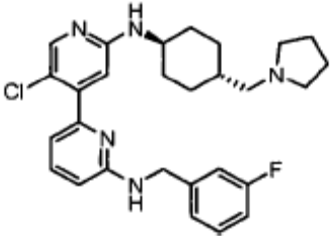
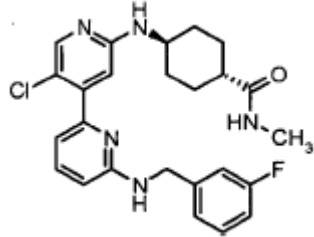
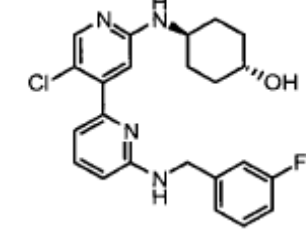
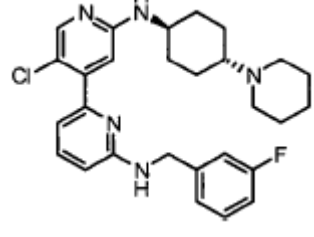
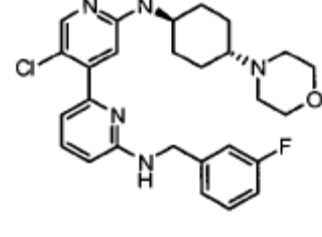
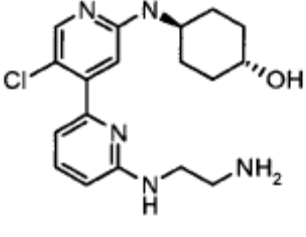
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
90	 <p>Quiral</p>	402.2	0.47	Ejemplo 5
91	 <p>Quiral</p>	412.2	0.61	Ejemplo 5
92	 <p>Quiral</p>	430.2	0.64	Ejemplo 5
93	 <p>Quiral</p>	395.2	0.41	Ejemplo 5
94	 <p>Quiral</p>	430.2	0.63	Ejemplo 5

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
95		400.3	0.65	Ejemplo 5
96		402.2	0.47	Ejemplo 5
97		412.2	0.61	Ejemplo 5
98		430.2	0.64	Ejemplo 5
99		395.2	0.41	Ejemplo 5

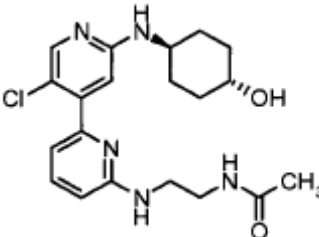
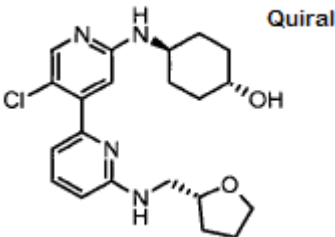
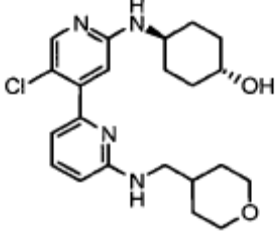
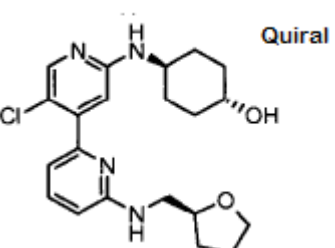
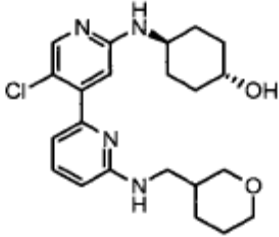
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
100	 <p>Quiral</p>	430.2	0.64	Ejemplo 5
101		427.2	0.6	Ejemplo 10
102		468.3	0.67	Ejemplos 5, 10
103		426.2	0.61	Ejemplos 5,10
104	 <p>Quiral</p>	402.3	0.46	Ejemplo 1a

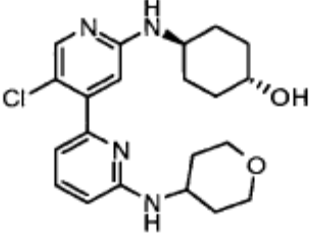
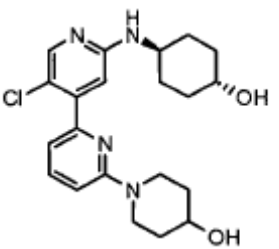
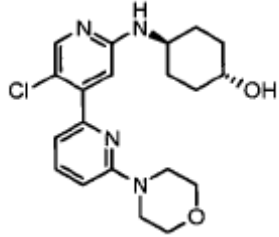
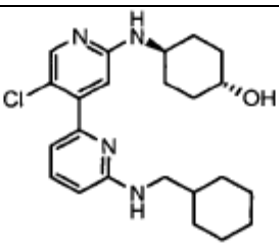
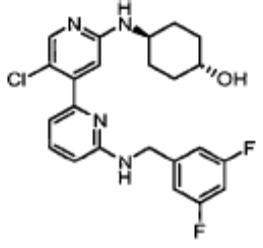
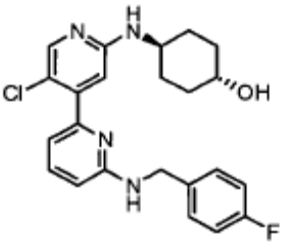
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
105		437.3	0.53	Ejemplo 1a
106		402.3	0.46	Ejemplo 1a
107		416.3	0.47	Ejemplo 1a
105		462.3	0.78	Ejemplo 1a
106		418.3	0.43	Ejemplo 1a

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
107		427.3	0.75	Ejemplo 9
108		430.3	0.54	Ejemplo 1a
109		425.3	0.39	Ejemplo 1a
110		508.2	0.68	Ejemplo 1b, intermedio B
111		523.3	0.6	Ejemplo 1b, intermedio B

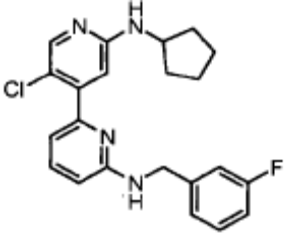
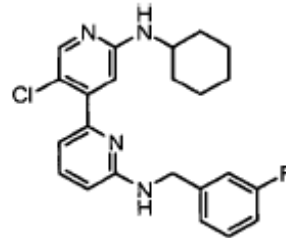
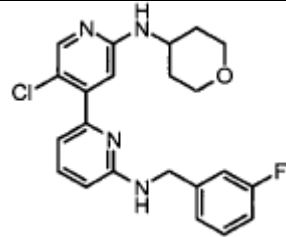
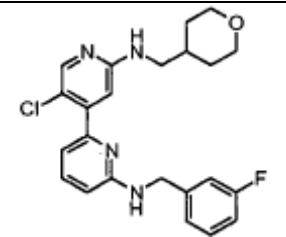
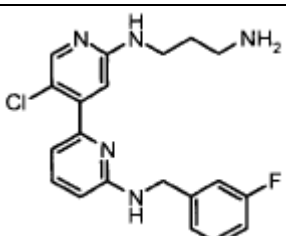
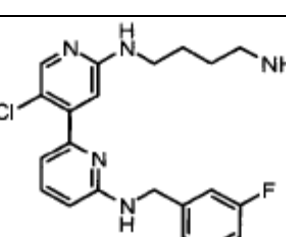
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
112		494.2	0.67	Ejemplo 1b, intermedio B
113		468.2	0.67	Ejemplo 1b, intermedio B
114		427.2	0.66	Ejemplo 1b, intermedio B
115		494.2	0.64	Ejemplo 1b, intermedio B
116		496.2	0.62	Ejemplo 1b, intermedio B
117		362.3	0.38	Ejemplo 8

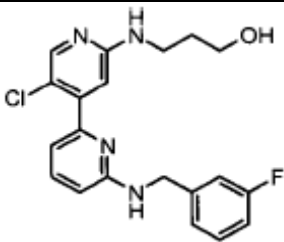
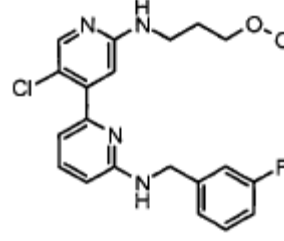
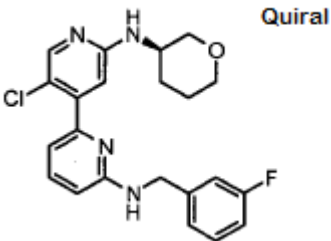
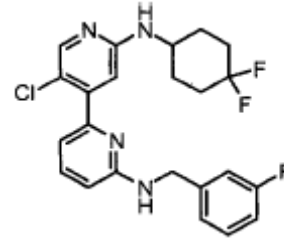
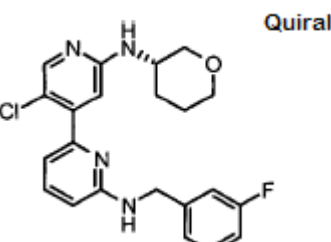
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
118		376.3	0.37	Ejemplo 8
119		416.3	0.39	Ejemplo 8
120		410.2	0.42	Ejemplo 8
121		416.3	0.43	Ejemplo 8
122		410.2	0.42	Ejemplo 8
123		416.3	0.41	Ejemplo 8

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
124		404.2	0.39	Ejemplo 8
125		403.1	0.49	Ejemplo 8
126		417.1	0.48	Ejemplo 8
127		403.1	0.49	Ejemplo 8
128		417.1	0.5	Ejemplo 8

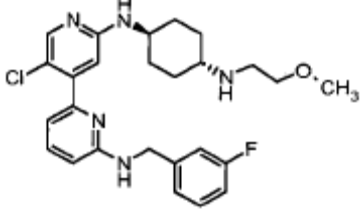
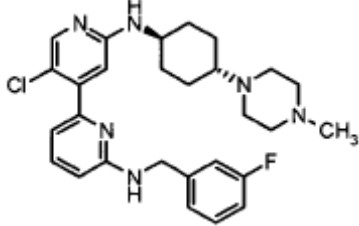
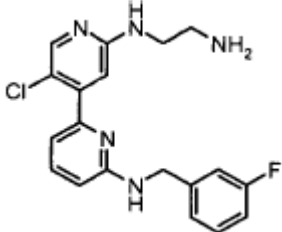
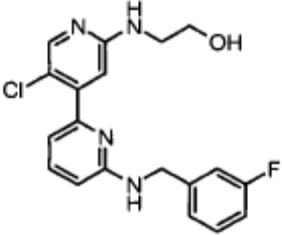
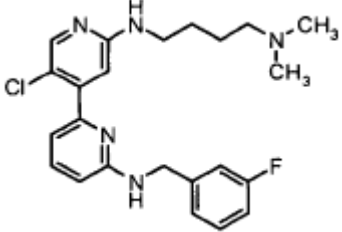
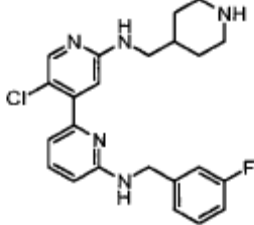
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
129		403.3	0.47	Ejemplo 8
130		403.3	0.49	Ejemplo 8
131		389.2	0.58	Ejemplo 8
132		415.2	0.7	Ejemplo 8
133		445.2	0.71	Ejemplo 8
134		427.2	0.66	Ejemplo 8

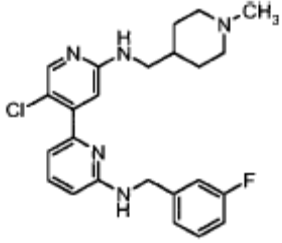
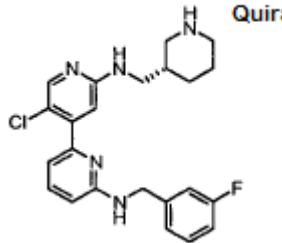
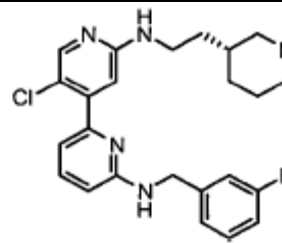
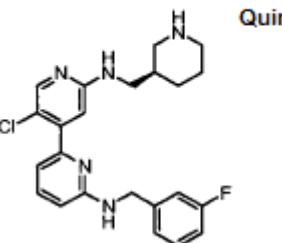
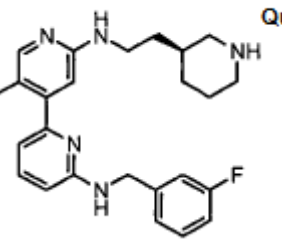
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
135		419.3	0.47	Ejemplo 8
136		416.3	0.45	Ejemplo 8
137		451.2	0.67	Ejemplo 14
138		469.1	0.56	Ejemplo 15
139		426.3	0.61	Ejemplo 1b

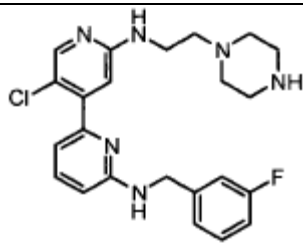
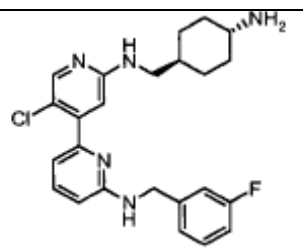
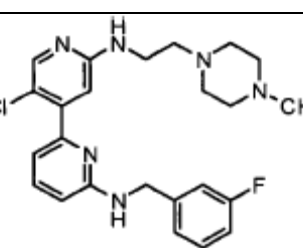
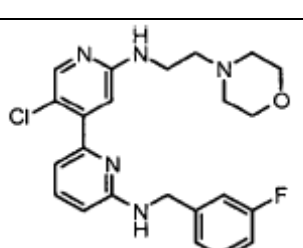
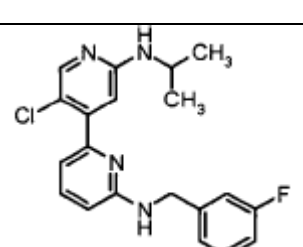
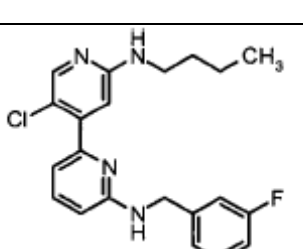
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
140		397.3	0.81	Ejemplo 1b
141		411.3	0.86	Ejemplo 1b
142		413.2	0.71	Ejemplo 1b
143		427.2	0.72	Ejemplo 1b
144		386.2	0.57	Ejemplo 1b
145		400.3	0.58	Ejemplo 1b

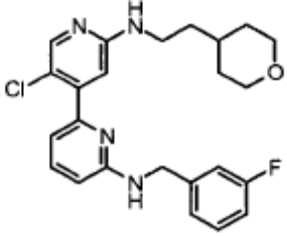
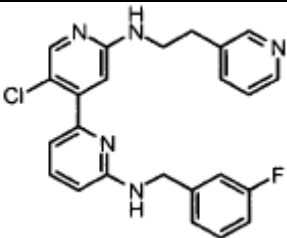
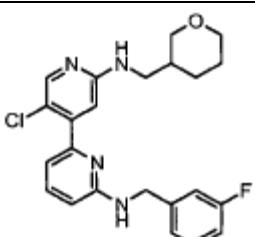
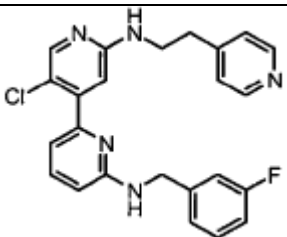
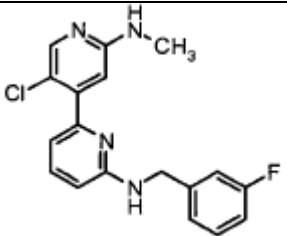
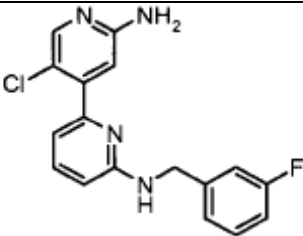
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
146		387.2	0.62	Ejemplo 1b
147		401.2	0.71	Ejemplo 1b
148		413.2	0.7	Ejemplo 1b
149		447.3	0.87	Ejemplo 1b
150		413.2	0.69	Ejemplo 1b

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
151		481.2	0.63	Ejemplo 1b
152		404.1	0.62	Ejemplo 32
153		426.1	0.67	Ejemplo 1b
154		471	0.75	Ejemplo 1b
155		565.2	0.85	Ejemplo 26
156		538.1	0.82	Ejemplo 27

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
157		484.2	0.63	Ejemplo 19
158		509.2	0.58	Ejemplo 1b
159		372.2	0.7	Ejemplo 1b
160		373.2	0.75	Ejemplo 1b
161		428.3	0.73	Ejemplo 1b
162		426.3	0.73	Ejemplo 1b, Ejemplo 8

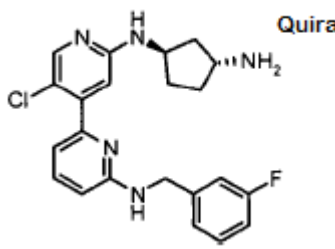
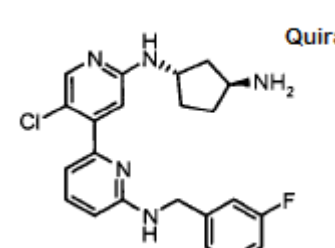
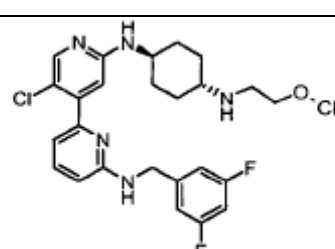
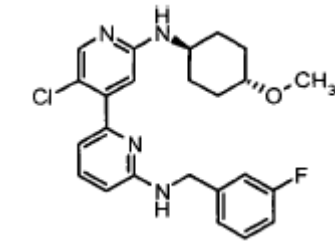
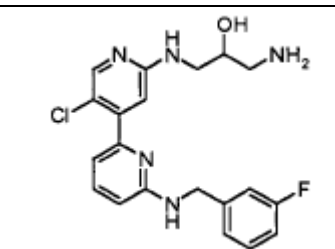
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
163		440.3	0.73	Ejemplo 1b
164		426.3	0.74	Ejemplo 1b, Ejemplo 8
165		440.3	0.77	Ejemplo 1b, Ejemplo 8
166		426.3	0.76	Ejemplo 1b, Ejemplo 8
167		440.3	0.77	Ejemplo 1b, Ejemplo 8

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
168		441.3	0.72	Ejemplo 1b, Ejemplo 8
169		440.3	0.76	Ejemplo 1b, Ejemplo 8
170		455.3	0.71	Ejemplo 1b
171		442.2	0.75	Ejemplo 1b
172		371.2	0.85	Ejemplo 1b
173		385.2	0.91	Ejemplo 1b

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
174		441.3	0.86	Ejemplo 1b
175		434.2	0.74	Ejemplo 1b
176		427.2	0.85	Ejemplo 1b
177		434.2	0.73	Ejemplo 1b
178		343	0.67	Ejemplo 88
179		329	0.65	Ejemplo 88

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
180 (compuesto comparativo)		422.3	0.54	Ejemplo 69
181		441.2	0.71	Ejemplo 1b
182		427.1	0.69	Ejemplo 1b
183	 Quiral	413.2	0.68	Ejemplo 1b
184	 Quiral	413.2	0.68	Ejemplo 1b

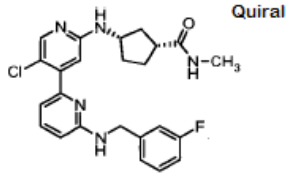
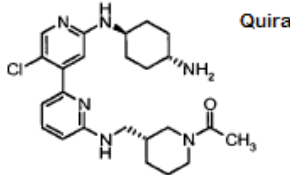
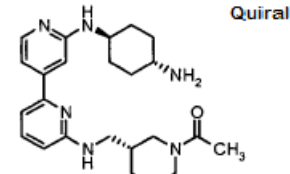
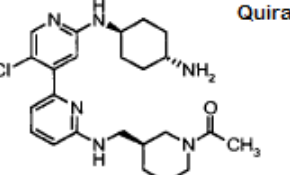
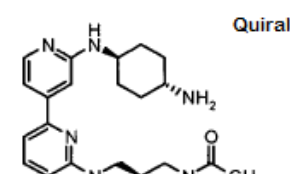
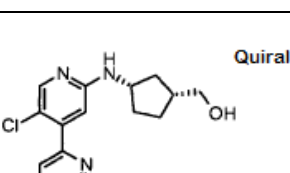
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
185		409.3	0.83	Ejemplo 21
186		401.2	0.65	Ejemplo 1b
187		443.2	0.87	Ejemplo 1b
188		418.2	0.61	Ejemplo 1b
189		405.2	0.68	Ejemplo 1b
190		455.3	0.8	Ejemplo 1b

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
191	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	412.1	0.58	Ejemplo 52
192	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	412.1	0.58	Ejemplo 52
193		502.1	0.65	Ejemplo 19
194		441.1	0.75	Ejemplo 1b
195		402.1	0.55	Ejemplo 1b

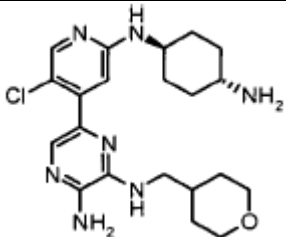
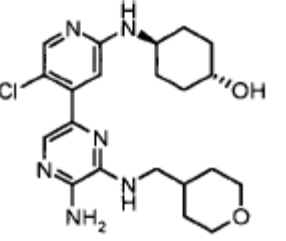
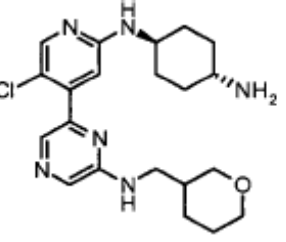
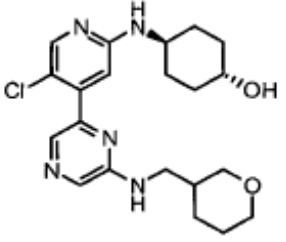
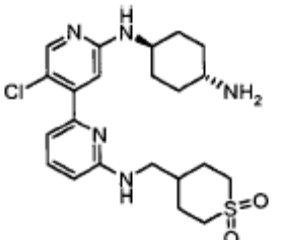
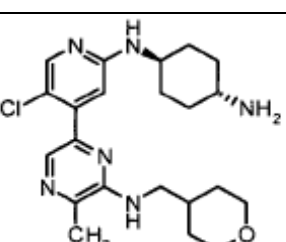
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
196		387.1	0.64	Ejemplos 1,5
197		410.3	0.6	Ejemplo 68
198		472.3	0.66	Ejemplos 1,10
199		409.1	0.64	Ejemplo 21
200		484.3	0.59	Ejemplo 19
201		441.1	0.73	Ejemplo 53

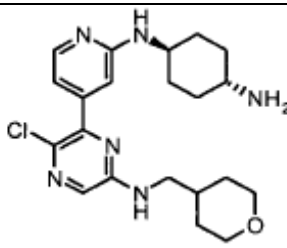
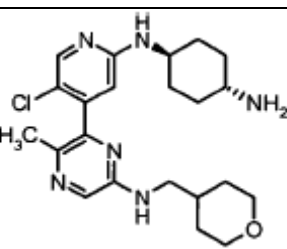
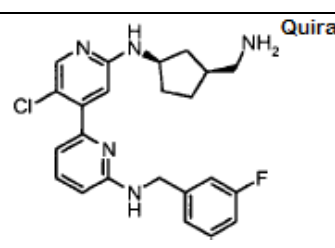
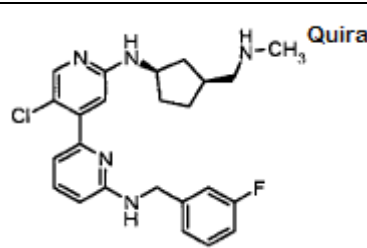
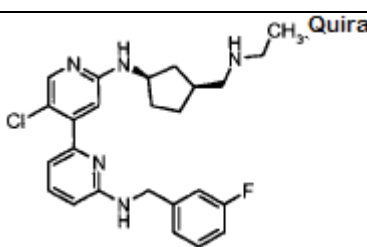
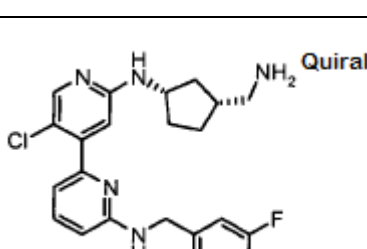
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
202		441.1	0.73	Ejemplo 53
203		417.3	0.46	Ejemplo 85
204		454.2	0.69	Ejemplo 53
205		468.1	0.72	Ejemplo 53
206		549.4	0.67	Ejemplo 76
207		549.4	0.68	Ejemplo 76

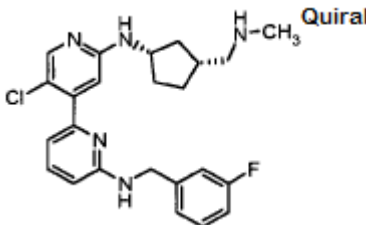
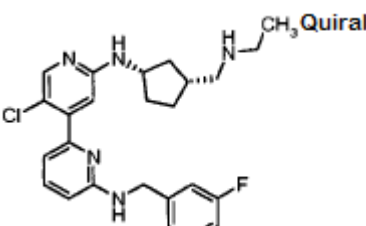
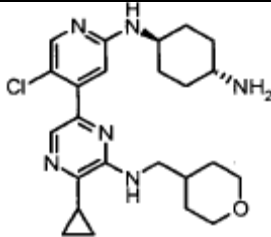
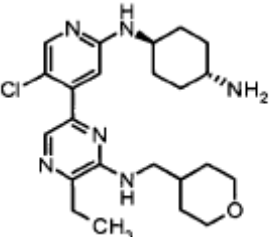
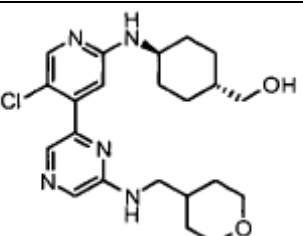
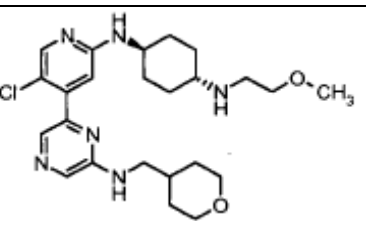
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
208		418.3	0.52	Ejemplo 75
209		431.3	0.47	Ejemplo 85
210		364.2	0.47	Ejemplo 85
211		406.3	0.53	Ejemplo 70
212		282.9/2 84.9	0.85	Ejemplo 56
213		494.2	0.85	Ejemplo 53

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
214	 <p>Quiral</p>	454.2	0.71	Ejemplo 53
215	 <p>Quiral</p>	457.2	0.46	Ejemplo 76
216 (compuesto comparativo)	 <p>Quiral</p>	423.2	0.45	Ejemplo 76
217	 <p>Quiral</p>	457.2	0.47	Ejemplo 76
218 (compuesto comparativo)	 <p>Quiral</p>	423.3	0.45	Ejemplo 76
219	 <p>Quiral</p>	427.1	0.7	Ejemplo 54

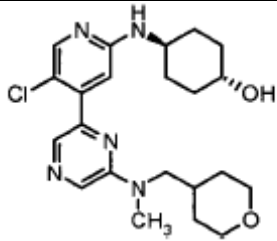
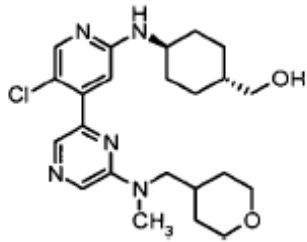
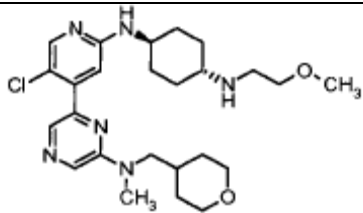
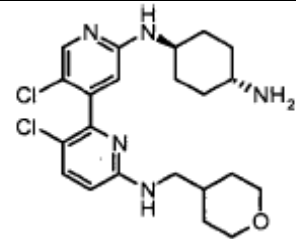
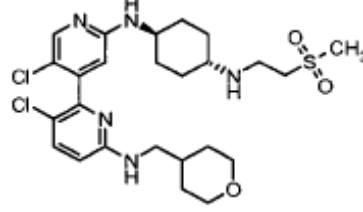
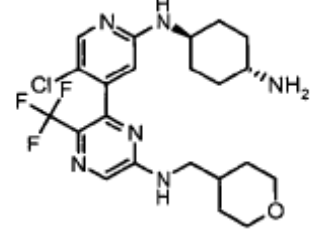
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
220	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	427.1	0.7	Ejemplo 54
221		451.2	0.62	Ejemplo 60
222		452.1	0.76	Ejemplo 60
223		451.1	0.63	Ejemplo 61
224		460	0.54	Ejemplo 33
225		505.2	0.64	Ejemplo 62

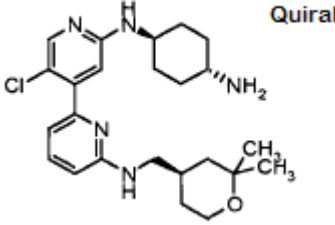
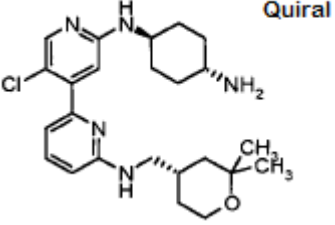
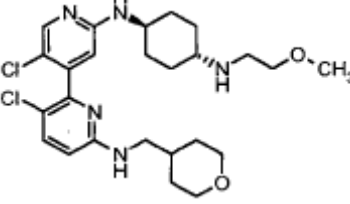
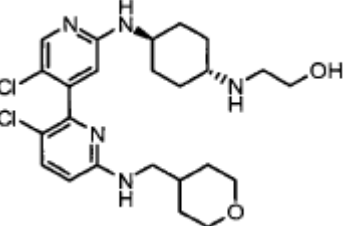
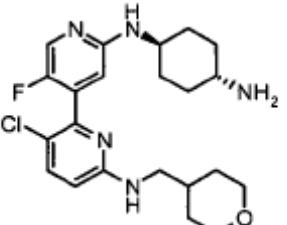
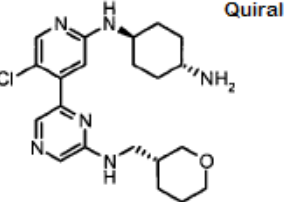
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
226		432.1	0.41	Ejemplo 63
227		433.1	0.45	Ejemplo 63
228		417.2	0.51	Ejemplo 77
229		418.2	0.56	Ejemplo 77
230		464.1/4 66.1	0.44	Ejemplo 57
231		431.2	0.49	Ejemplo 34

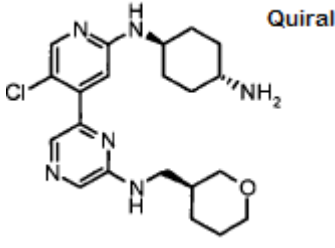
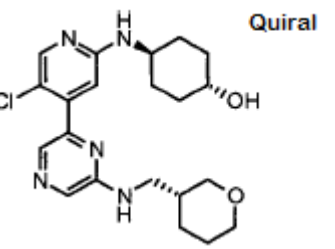
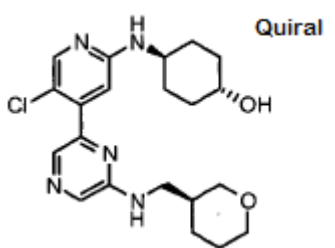
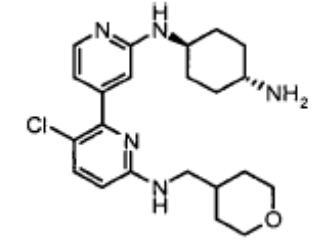
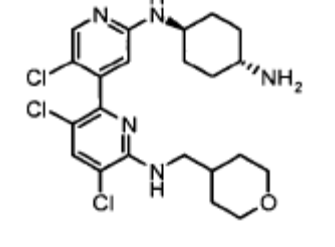
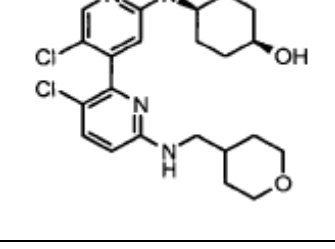
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
232 (compuesto comparativo)		417.2	0.47	Ejemplo 61
233		431.2	0.47	Ejemplo 64
234		426.2	0.62	Ejemplo 54
235		440.2	0.62	Ejemplo 54
236		454.2	0.64	Ejemplo 54
237		426.2	0.62	Ejemplo 54

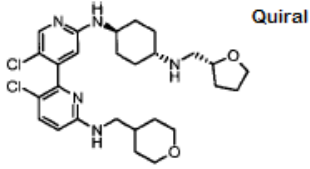
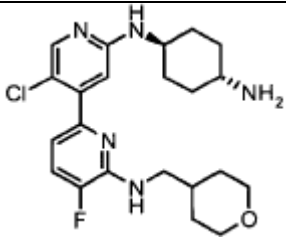
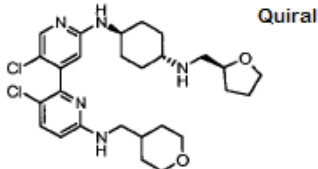
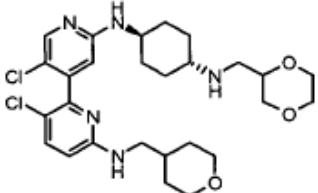
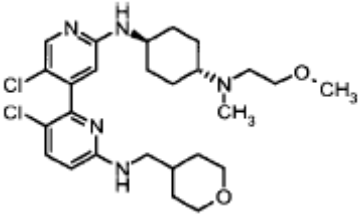
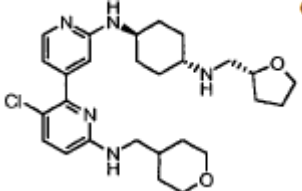
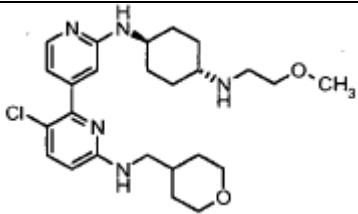
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
238		440.2	0.61	Ejemplo 54
239		454.2	0.62	Ejemplo 54
240		457.2	0.6	Ejemplo 35
241		445.2	0.54	Ejemplo 36
242		432.2	0.56	Ejemplo 75
243		475.2	0.51	Ejemplo 86

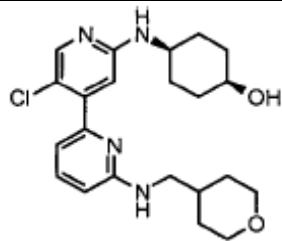
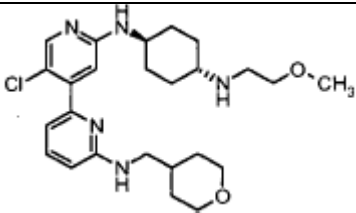
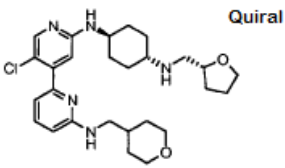
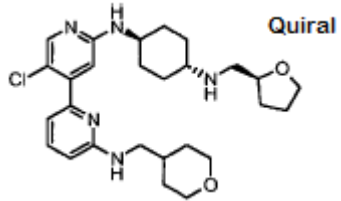
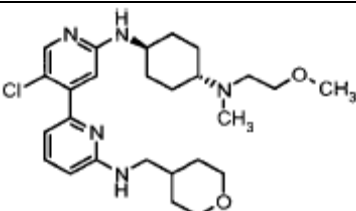
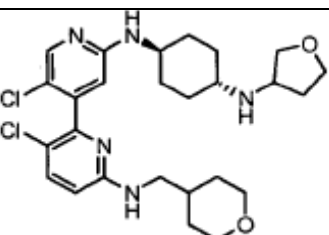
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
244		459.2	0.54	Ejemplo 78
245		495.2	0.57	Ejemplos 6, 85
246		431.2	0.51	Ejemplos 77, 85
247		473.2	0.57	Ejemplo 78
248		431.2	0.58	Ejemplo 77
249		445.2	0.59	Ejemplo 77

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
250		432.2	0.64	Ejemplo 77
251		446.2	0.66	Ejemplo 77
252		489.3	0.57	Ejemplo 77, 86
253		450.2	0.58	Ejemplo 87
254		556.2	0.61	Ejemplo 79
255		485.3	0.63	Ejemplo 37

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
256	 <p>Quiral</p>	444.2	0.51 (columna C18), 10.35 (columna quiral)	Ejemplo 24
257	 <p>Quiral</p>	444.2	0.51 (columna C18), 17.44 (columna quiral)	Ejemplo 24
258	 <p>Quiral</p>	508.2	0.63	Ejemplo 80
259	 <p>Quiral</p>	494.2	0.6	Ejemplo 81
260	 <p>Quiral</p>	434.2	0.55	Ejemplo 38
261	 <p>Quiral</p>	417.2	0.49	Ejemplo 77

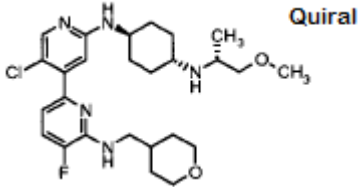
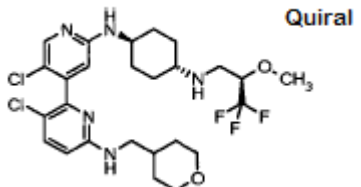
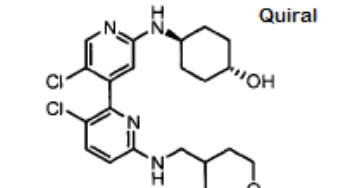
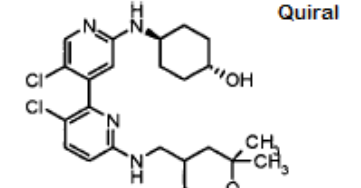
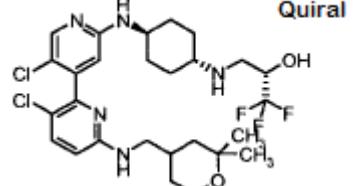
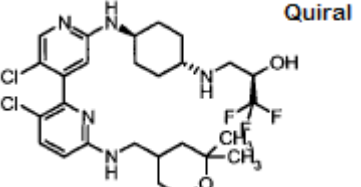
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
262	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	417.2	0.49	Ejemplo 77
263	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	418.2	0.54	Ejemplo 77
264	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	418.2	0.54	Ejemplo 77
265 (compuesto comparativo)		416.2	0.52	Ejemplo 82
266		486	0.7	Ejemplo 28
267		451.1	0.65	Ejemplo 84

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
268	 <p>Quiral</p>	534.3	0.62	Ejemplo 83
269		434.1	0.57	Ejemplo 25
270	 <p>Quiral</p>	534.3	0.64	Ejemplo 84
271		550.3	0.62	Ejemplo 84
272		522.2	0.63	Ejemplo 84
273 (compuesto comparativo)	 <p>Quiral</p>	500.3	0.58	Ejemplo 82, 83
274 (compuesto comparativo)		474.3	0.56	Ejemplo 80, 82

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
275		417.2	0.5	Ejemplo 84, Intermedio D
276		474.3	0.48	Ejemplo 80, Intermedio D
277		500.3	0.5	Ejemplo 83, Intermedio D
278		500.1	0.49	Ejemplo 84, Intermedio D
279		488.1	0.48	Ejemplo 84, Intermedio D
280		520.1/5 22	0.59	Ejemplo 71

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
281 (compuesto comparativo)				Ejemplo 71
282	 Quiral	339	0.54	Ejemplo 39
283	 Quiral	492.2	0.57	Ejemplo 40
284		444.2/4 46.2	0.54	Ejemplo 50
285		502.2/5 04.2	0.56	Ejemplo 50
286	 Quiral	494.2/4 96.1	0.61	Ejemplo 41

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
287	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	488	0.51	Ejemplo 67, Intermedio D
288	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	528.3	0.53	Ejemplo 42
289	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	528.3	0.53	Ejemplo 42
290	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	562.3	0.7	Ejemplo 43
291	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	522/524	0.62	Ejemplo 67
292	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	554.1	0.61	Ejemplo 44
293	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	506	0.6	Ejemplo 39 y Ejemplo 67

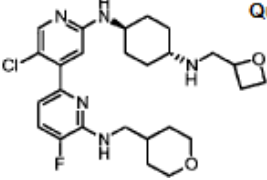
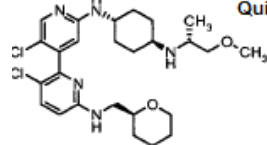
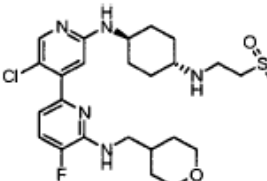
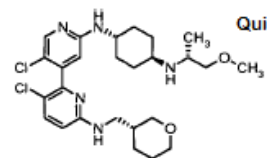
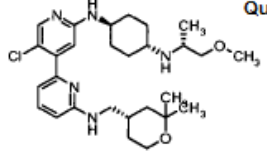
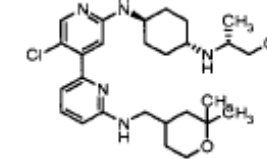
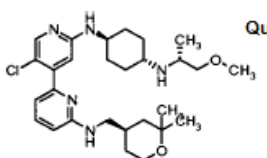
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
294	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	506/508	0.62	Ejemplo 67, Intermedio I
295	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	576.2	0.78	Ejemplo 45
296	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	451.2	0.65	Ejemplo 46
297	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	479.3	0.72	Ejemplo 46
298	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	590.5	0.71	Ejemplo 47
299	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	590.5	0.71	Ejemplo 47

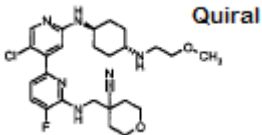
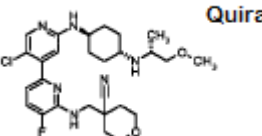
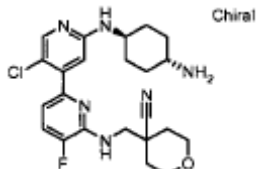
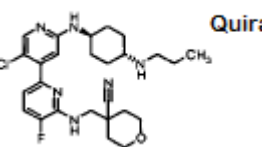
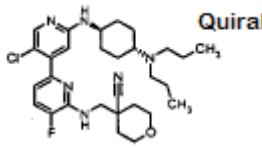
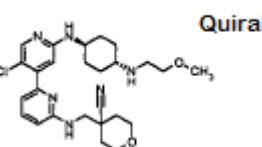
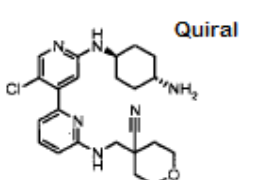
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
300	<p>Quiral</p>	416	0.47	Ejemplo 1b, Intermedio D
301	<p>Quiral</p>	528.4	0.53	Ejemplo 48
302	<p>Quiral</p>	562.4	0.67	Ejemplo 49
303	<p>Quiral</p>	402	0.48	Ejemplo 1b, Intermedio D
304	<p>Quiral</p>	402	0.48	Ejemplo 1b, Intermedio D
305	<p>Quiral</p>	518.4	0.511	Ejemplo 2

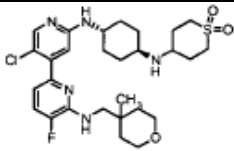
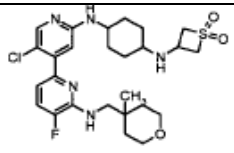
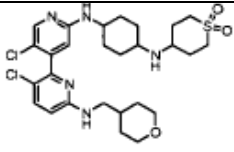
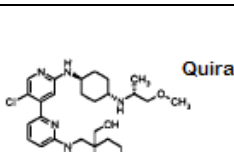
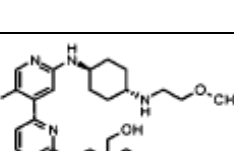
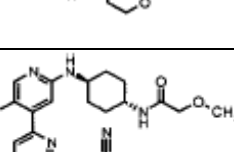
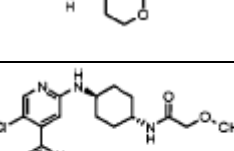
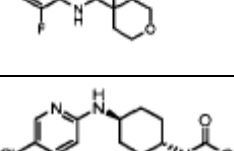
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
306	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	516.5	0.653	Ejemplo 2
307		518.4	0.547	Ejemplo 66
308	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	556	0.73	Ejemplo 2
309	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	556.4	0.675	Ejemplo 2
310	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	513.2	0.563	Ejemplo 93
311		430.3	0.48	Ejemplo 29

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
312		448.2	0.62	Ejemplo 30
313		434.2	0.5	Ejemplo 31
314		492.3	0.6	Ejemplo 1b, Intermedio I
315 (compuesto comparativo)	 Quiral	534.1	0.64	Ejemplo 1b, Intermedio W
316	 Quiral	301/303	0.86	Ejemplo 65
317	 Quiral	502.3/504.3	0.49	Ejemplo 58

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
318		452	0.59	Ejemplo 1b
319		554.1	0.59	Ejemplo 1b, Intermedio I
320		564.4/5 66.3	0.65	Ejemplo 72
321		522.1/5 24.0	0.708	Ejemplo 74
322		552.0/5 54.1	0.589	Ejemplo 1b, Intermedio I
323		522.2/5 24.1	0.672	Ejemplo 73

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
324	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	504.1/5 06.1	0.624	Ejemplo 1b, Intermedio I
325	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	522.1/5 24.1	0.724	Ejemplo 74
326		540.2/5 42.2	0.605	Ejemplo 1b, Intermedio I
327	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	522.1/5 23.9	0.675	Ejemplo 73
328	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	516.5	0.55 (columna C18), 9.743(columna quiral)	Ejemplo 67, Intermedio J
329		516.5	0.55	Ejemplo XL-1, Intermedio J
330	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	516.5	0.55	Ejemplo XL-1, Intermedio J

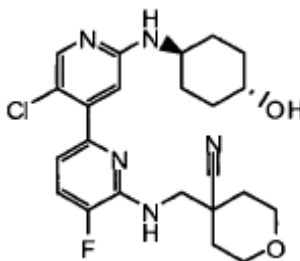
Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
339	 Quiral	517.2	0.576	Ejemplo 94
340	 Quiral	531.2	0.595	Ejemplo 94
341	 Chiral	459.2	0.547	Ejemplo 94
342	 Quiral	501.2	0.627	Ejemplo 94
343	 Quiral	543.3	0.692	Ejemplo 1B
344	 Quiral	499.1	0.531	Ejemplo 1B
345	 Quiral	441.1	0.502	Ejemplo 1B

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
346		580.3	0.64	Ejemplo 30, 92
347		552	0.63	Ejemplo 30
348		582/584	0.58	Ejemplo 92
349		512.2	0.47	Ejemplo 91
350		504	0.45	Ejemplo 91
351		513	0.6	Ejemplo 1b, 7
352		520.1	0.72	Ejemplo 1b, 7
353		483.2	0.56	Ejemplo 1b, 7

Compuesto #	Estructura	M+H (m/z)	Tiempo de retención (min.)	Método
354		490	0.69	Ejemplo 1b, 7
355		506	0.78	Ejemplo 1b, 7
356				

Los siguientes compuestos se realizaron usando procedimientos descritos anteriormente:

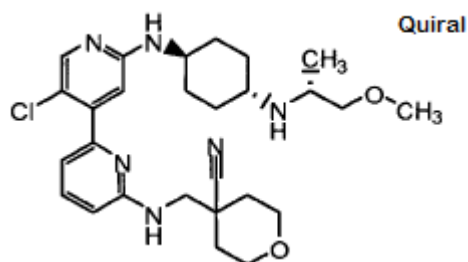
5 **Compuesto/Ej. 357:** 4-((5'-cloro-5-fluoro-2'-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil) tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



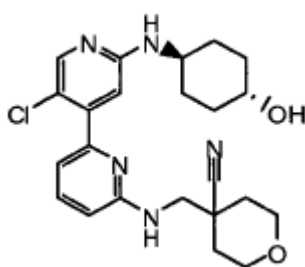
M+1 (LC/MS): 460.1; Tiempo de Retención (min. LC/MS): 0.62.

10 ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1.29 - 1.42 (m, 3 H) 1.59 - 1.71 (m, 2 H) 1.75 - 1.80 (m, 1 H) 1.80 - 1.83 (m, 1 H) 1.88 - 1.96 (m, 2 H) 1.96 - 2.02 (m, 2 H) 2.02 - 2.13 (m, 1 H) 3.46 - 3.60 (m, 4 H) 3.72 (s, 2 H) 3.86 (m, $J=12.13, 2.35$ Hz, 2 H) 6.95 (dd, $J=8.02, 2.93$ Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.32 (dd, $J=10.96, 8.22$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H).

Compuesto/Ej. 358: 4-((5'-cloro-2'-((1R,4r)-4-((R)-1-metoxipropan-2-ilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

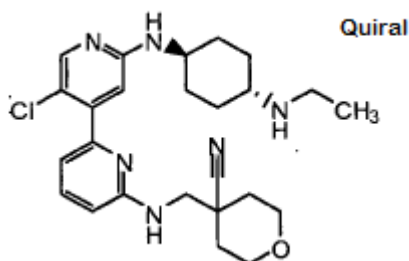


Compuesto/Ej. 359: 4-((5'-cloro-2'-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



5 M+1 (LC/MS): 442.1; Tiempo de Retención (min. LC/MS): 0.55. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1.29 - 1.42 (m, 4 H) 1.58 - 1.70 (m, 2 H) 1.75 - 1.84 (m, 2 H) 1.87 - 2.04 (m, 4 H) 3.45 - 3.60 (m, 4 H) 3.66 (s, 2 H) 3.86 (m, J=12.13, 2.74 Hz, 2 H) 6.66 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H).

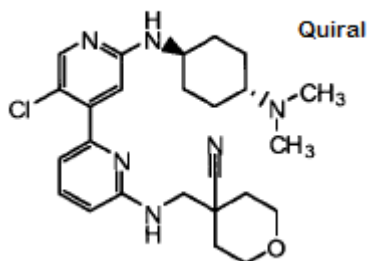
10 **Compuesto/Ej. 360:** 4-((5'-cloro-2'-((1r,4r)-4-(etilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



M+1 (LC/MS): 469.2; Tiempo de Retención (min. LC/MS): 0.55.

15 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1.32 (t, J=7.24 Hz, 3 H) 1.49 (br. s., 4 H) 1.66 - 1.82 (m, 2 H) 1.84 - 1.99 (m, 2 H) 2.22 (d, J=12.52 Hz, 4 H) 3.11 (t, J=7.24 Hz, 3 H) 3.56 - 3.72 (m, 3 H) 3.76 (s, 2 H) 3.87 - 4.06 (m, 2 H) 6.81 (d, J=8.61 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.54 - 7.69 (m, 1 H) 8.06 (s, 1 H).

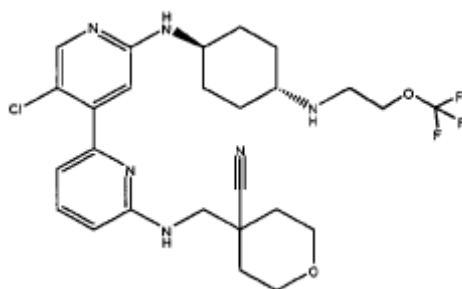
Compuesto/Ej. 361: 4-((5'-cloro-2'-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil) tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



M+1 (LC/MS): 469.2; Tiempo de Retención (min. LC/MS): 0.52

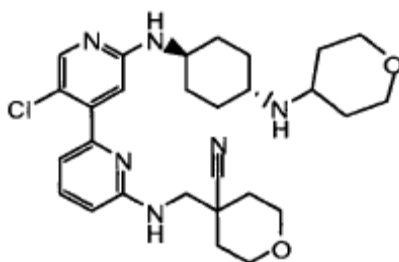
¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.39 - 1.58 (m, 2 H) 1.64 - 1.83 (m, 4 H) 1.90 (dd, *J*=13.50, 1.76 Hz, 2 H) 2.10 - 2.35 (m, 4 H) 2.87 (s, 6 H) 3.57 - 3.72 (m, 3 H) 3.76 (s, 2 H) 3.96 (ddd, *J*=9.98, 2.35, 2.15 Hz, 2 H) 6.82 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 6.97 (d, *J*=6.65 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.55 - 7.77 (m, 1H) 8.07 (s, 1 H).

Compuesto/Ej. 362: 4-((5'-cloro-2'-((1*r*,4*r*)-4-(2-(trifluorometoxi)etilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



M+1 (LC/MS): 553.3; Tiempo de Retención (min. LC/MS): 0.58.

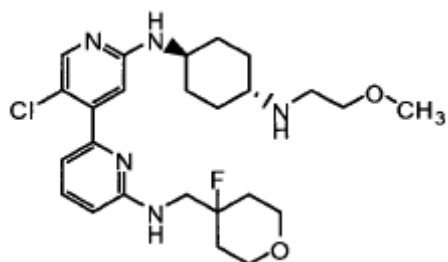
10 **Compuesto/Ej. 363:** 4-((5'-cloro-2'-((1*r*,4*r*)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



M+1 (LC/MS): 525.1; Tiempo de Retención (min. LC/MS): 0.54.

15 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 1.38 - 1.82 (m, 8 H) 1.85 - 1.95 (m, 2 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 2.15 - 2.26 (m, 4 H) 3.40 - 3.56 (m, 3 H) 3.58 - 3.73 (m, 3 H) 3.75 (s, 2 H) 3.90 - 4.10 (m, 4 H) 6.71 - 6.80 (m, 1 H) 6.94 (s, 2 H) 7.54 - 7.65 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H).

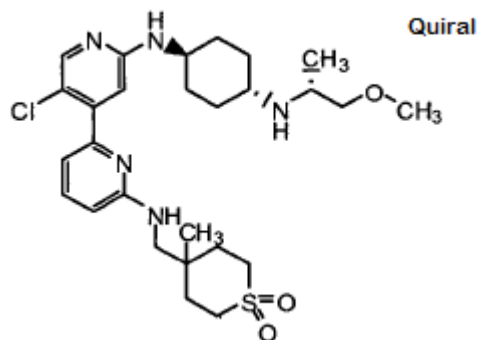
Compuesto/Ej. 364: 5'-cloro-N6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-((1*r*,4*r*)-4-(2-metoxietilamino) ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina



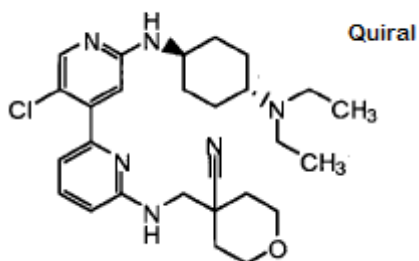
M+1 (LC/MS): 492.2; Tiempo de Retención (min. LC/MS): 0.34.

¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.32 - 1.48 (m, 2 H) 1.49 - 1.65 (m, 2 H) 1.72 - 1.88 (m, 4 H) 2.16 - 2.26 (m, 4 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 3.60 - 3.76 (m, 6 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 6.91 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H) 6.96 (d, *J*=8.61 Hz, 1 H) 7.76 (t, *J*=8.02 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H).

Compuesto/Ej. 365:

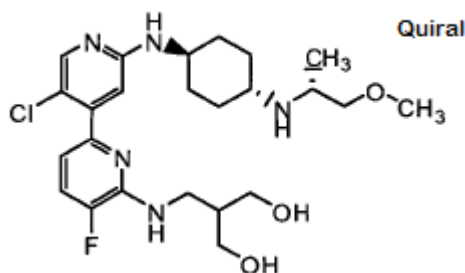


Compuesto/Ej. 366: 4-((5'-cloro-2'-((1*r*,4*r*)-4-(dietilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



M+1 (LC/MS): 497.2; Tiempo de Retención (min. LC/MS): 0.58.

Compuesto/Ej. 367: 2-((5'-cloro-5-fluoro-2'-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-metoxipropan-2-ilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-ilamino)metil)propano-1,3-diol



M+1 (LC/MS): 496.2; Tiempo de Retención (min. LC/MS): 0.49.

Métodos biológicos

Protocolo IMAP Cdk9/ciclinaT1

- 5 La actividad biológica de los compuestos de la invención se puede determinar usando el ensayo descrito a continuación.

Cdk9/ciclinaT1 se adquiere de Millipore, cat # 14-685. La concentración final de proteína total en el ensayo 4nM. El sustrato peptídico 5TAMRA-cdk7tide 5TAMRA-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPS-COOH, se adquiere de Molecular Devices, cat # R7352. La concentración final del sustrato peptídico es 100 nM. El sustrato ATP (Adenosina-5'-trifosfato) se adquiere de Roche Diagnostics, cat # 1140965. La concentración final del sustrato de ATP es 6µM. El Reactivo del Enlace Progresivo IMAP (Immobilized Metal Assay for Phosphochemicals) se adquiere de Molecular Devices, cat # R8139. La polarización de fluorescencia (FP) se utiliza para la detección. El péptido 5TAMRA-cdk7tide es fosforilado por Cdk9/ciclinaT1 quinasa utilizando el sustrato ATP. El sustrato peptídico fosfo-5TAMRA-cdk7tide se une al Reactivo de Enlace Progresivo IMAP. El enlace del Reactivo de Enlace Progresivo IMAP cambia la polarización de la fluorescencia del péptido 5TAMRA-cdk7tide que se mide a una excitación de 531nm y emisión FP de 595 nm. Los ensayos se llevaron a cabo en Tris 100 mM, pH = 7.2, MgCl₂ 10 mM, 0.05% de NaN₃, Tween-20 al 0.01%, ditiotretol 1 mM y 2,5% de dimetilsulfóxido. El Reactivo de Enlace Progresivo IMAP se diluye 1: 800 en 100% 1X Solución A de Molecular Devices, cat # R7285.

20 El protocolo general es el siguiente: Para 10 ul de cdk9/cyclinT1, se adicionan 0.5ul del compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido. 5TAMRA-cdk7tide y ATP se mezclan. Se adicionan 10 ul de la mezcla 5TAMRA-cdk7tide/ATP para iniciar la reacción. La reacción se deja proceder durante 4.5 horas. Se adicionan 60ul del Reactivo de Enlace Progresivo IMAP. Después de > 1 hora de incubación, las placas se leen en el Envision 2101 de Perkin-Elmer. El ensayo se realiza en un formato de 384 pozos usando placas negras Corning, cat # 3573.

Protocolo Alpha Screen Cdk9/ciclinaT1

25 Cdk9 / ciclina T1 de tipo salvaje de longitud completa se compra a Invitogen, cat # PV4131. La concentración final de proteína total en el ensayo es 1 nM. El sustrato peptídico cdk7tide, biotina-GGGYSPTSPSYSPTSPSYSPTSPS-OH, es una síntesis habitual adquirida de Tufts University Core Facility. La concentración final de sustrato peptídico cdk7tide es 200 nM. El sustrato ATP (adenosina-5'-trifosfato) se adquiere de Roche Diagnostics. La concentración final de sustrato ATP es 6µM. El anticuerpo del sustrato Phospho-Rpb1 CTD (ser2/5) se adquiere de Cell Signaling Technology. La concentración final del anticuerpo es 0.67ug/ml. El kit de detección Alpha Screen Protein A, que contiene cuentas dadoras y receptoras se adquiere de PerkinElmer Life Sciences. La concentración final de ambas cuentas dadoras y receptoras es 15ug/ml. Para la detección se utiliza Alpha Screen. El péptido biotinilado-cdk7tide es fosforilado por cdk9/ciclinaT1 utilizando el sustrato ATP. El sustrato peptídico cdk7tide-biotinilado se une a la cuenta dadora recubierta con estreptavidina. El anticuerpo se une a la cuenta receptora recubierta con la proteína A.

35 El anticuerpo se unirá a la forma fosforilada del sustrato peptídico cdk7tide-biotinilado, con lo que las cuentas dadoras y receptoras en estrecha proximidad. La irradiación con láser de la perla dadora a 680 nm genera un flujo de moléculas de oxígeno singlete de corta vida. Cuando las cuentas dadoras y receptoras están en estrecha proximidad, el oxígeno reactivo generado por la irradiación de las cuentas dadoras inicia una cascada de luminiscencia/fluorescencia en las cuentas receptoras. Este proceso conduce a una señal altamente amplificada con la salida en el rango de 530-620nm. Los ensayos se llevaron a cabo en Hepes 50 mM, pH = 7.5, MgCl₂ 10 mM, albúmina de suero bovino al 0.1%, Tween-20 al 0.01%, Ditiotretol 1 mM, Dimetil sulfóxido al 2.5%. Las etapas de parada y detección se combinan utilizando Hepes 50 mM, pH = 7.5, EDTA 18 mM, albúmina de suero bovino al 0.1%, Tween-20 al 0.01%.

ES 2 536 479 T3

5 El protocolo general es el siguiente: Para 5uL de cdk9/ciclinaT1, se adicionan 0.25ul del compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido. El péptido Cdk7tide y ATP se mezclan. Se adicionan 5 ul de la mezcla péptido cdk7tide/ATP para iniciar la reacción. La reacción se deja proceder durante 5 horas. Se adicionan 10 ul de solución reguladora de detección-parada Ab/cuentas Alpha Screen. Se tiene cuidado de mantener las cuentas Alpha Screen en la oscuridad en todo momento. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante la noche, en la oscuridad, para permitir el desarrollo de detección antes de su lectura. El ensayo se realiza es un formato de 384 pocillos usando placas blancas de polipropileno Greiner.

Los datos mostrados a continuación en la Tabla 2 se generaron usando uno de los ensayos descritos anteriormente.

10

Tabla 2

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
1	0.007945
2	0.025572
3	0.237603
4	0.009055
5	0.039655
6	0.136417
7	0.024792
8	0.084843
9	0.007945
10	0.018574
11	0.132509
12	0.007945
13	0.007945
14	0.522
15	0.007945
16	0.023617
17	0.02323424
18	0.007945
<19	0.007945
20	0.007945
21	0.007945
22	0.007945

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
23	0.007945
24	0.012416
25	0.008079
26	0.016256
27	0.007945
27	0.007945
29	0.007945
30	0.007945
31	0.044838
32	0.015002
33	0.026973
34	0.048274
35	0.055761
36	0.008906
37	0.007945
38	0.007945
39	0.008896
40	0.007945
41	0.01288
42	0.048069
43	0.007945
44	0.011238
45	
46	0.007945
47	0.007945
48	0.00794
49	0.014430
50	0.007945

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
51	0.017367
52	0.019224
53	0.011128
54	0.023156
55	0.007945
56	0.039262
57	0.032590
58	0.031203
59	0.009128
60	0.007945
61	0.018100
62	0.007945
63	0.007945
64	0.054559
65	0.007945
66	0.017131
67	2.550202
68	0.274123
69	0.154400
70	0.173426
71	0.027388
72	0.114363
73	0.035218
74	0.041585
75	0.013530
76	0.011082
77	0.007945
78	0.024249

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
79	0.007945
80	0.031705
81	0.054218
82	0.009047
83	0.011615
84	0.014118
85	0.068526
86	0.081460
87	0.068978
88	0.011003
89	2.582156
90	2.960356
91	0.335581
92	0.295616
93	0.928257
94	0.50746
95	1.951420
96	1.276694065
97	0.339265455
98	0.415725004
99	0.679432727
100	0.308717658
101	0.007945668
102	0.120571151
103	0.133698728
104	0.140890633
105	0.0180851
106	0.059240258

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
107	0.015318231
105	0.084308021
106	0.072890252
107	0.007945668
108	0.007945668
109	0.015815541
110	0.025176571
111	0.030797253
112	0.027282158
113	0.050224047
114	0.007945668
115	0.007945668
116	0.007945668
117	0.123719173
118	0.138887135
119	0.154521231
120	0.045604039
121	10.49437327
122	0.007945668
123	0.042845475
124	0.116276412
125	0.278772642
126	0.033296354
127	0.139053728
128	0.033364795
129	0.390099615
130	0.16902747
131	0.46977199

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
132	0.014431175
133	0.007945668
134	0.01051692
135	0.142053718
136	0.204223958
137	0.007945668
138	0.521640084
139	0.030140062
140	0.012553271
141	0.204786235
142	0.025611049
143	0.022738812
144	0.015810302
145	0.007945668
146	0.007945668
147	0.019350577
148	15.62589296
149	0.516196192
150	6.512117546
151	0.007945668
152	0.027
153	1.546
154	0.382
155	0.023
156	0.045
157	0.0079
158	0.011
159	1.383

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
160	0.019
161	0.026
162	0.014
163	0.013
164	0.039
165	0.0079
166	0.027
167	0.018
168	0.037
169	0.009
170	0.044
171	0.218
172	0.015
173	0.062
174	0.029
175	0.024
176	0.021
177	0.013
178	0.103
179	0.544
180	0.01213
181	0.00794
182	0.02111
183	0.00794
184	0.00911
185	0.11048
186	0.00794
187	2.73860

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
188	0.00794
189	0.00794
190	0.1
191	0.00794
192	0.00794
193	0.00794
194	0.04813
195	0.03556
196	0.81167
197	0.00794
198	0.00794
199	0.00794
200	0.00794
201	0.63424
202	0.01884
203	0.00794
204	0.00794
205	0.01747
206	0.13378
207	0.114147
208	0.00794
209	0.18300
210	0.085970
211	0.02101
212	0.05460
213	0.0142
214	0.04169
215	0.06545

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
216	0.13825
217	0.03728
218	0.12766
219	0.007945
220	0.007945
221	0.007945
222	0.007945
223	0.007945
224	0.091885
225	0.007945
226	0.007945
227	0.025907
228	0.007945
229	0.007945
230	0.007945
231	0.014853
232	0.007945
233	0.007945
234	0.007945
235	0.007945
236	0.007945
237	0.007945
238	0.013635
239	0.018420
240	0.020961
241	0.06179
242	0.015408
243	0.007945

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
244	0.078984
245	0.05337
246	0.01154
247	0.02018
248	0.01058
249	0.0318
250	0.02839
251	0.04320
252	0.00794
253	0.00794
254	0.00833
255	0.04232
256	0.00794
257	0.00794
258	0.00794
259	0.00794
260	0.00794
261	0.00794
262	0.00794
263	0.00794
264	0.00794
265	0.03258
266	0.00794
267	0.27007
268	0.008143
269	0.007945
270	0.00794
271	0.00794

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
272	0.00794
273	0.02293
274	0.03777
275	0.14630
276	0.00893
277	0.00794
278	0.00794
279	0.01310
280	0.0161
281	0.06124
282	0.00794
283	0.001
284	0.001
285	0.002
286	0.001
287	0.003
288	0.003
289	0.004
290	0.002
291	0.001
292	0.002
293	0.001
294	0.001
295	
296	0.277
297	0.001
298	0.001
299	0.001

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
300	0.219
301	0.003
302	0.001
303	1.296
304	6.188
305	0.001
306	0.009
307	0.008
308	0.001
309	0.035
310	0.0003
311	0.001
312	0.0003
313	0.001
314	0.001
315	0.018
316	0.009
317	0.099
318	0.00026
319	0.004
320	0.001
321	0.011
322	0.003
323	0.001
324	0.002
325	0.01
326	0.00049
327	0.001

ES 2 536 479 T3

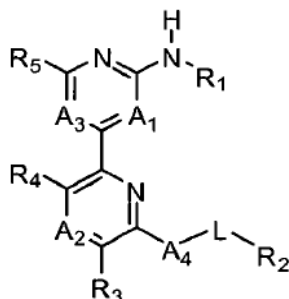
Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
328	0.001
329	0.001
330	0.002
331	0.001
332	0.001
333	0.004
334	0.001
335	0.00027
336	
337	
338	
339	0.00017
340	0.00023
341	0.00015
342	0.00017
343	0.00031
344	
345	
346	0.001
347	0.001
348	0.002
349	0.001
350	0.001
351	
352	
353	
354	
355	

ES 2 536 479 T3

Compuesto # en la descripción	CDK9 CYCLINT1 (IC50)
356	
357	0.00016
358	0.00017
359	0.00024
360	0.00028
361	0.00030
362	0.00036
363	0.00043
364	0.00063
365	0.00070
366	0.0010
367	0.0031

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

5 A₁ es CR₆, A₂ es CR₇, y A₃ es CR₈

o

A₁ es CR₆, A₂ es N, y A₃ es CR₈;

A₄ se selecciona entre un enlace, SO₂, NR₉, u O;

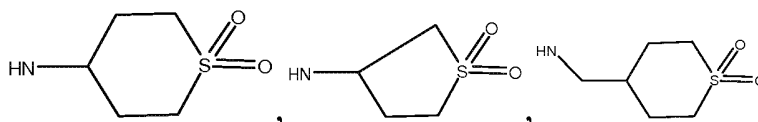
10 L se selecciona entre un enlace, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₆, o alquenilo C₂₋₄;

R₁ es X-R₁₆;

X es un enlace, o alquilo C₁₋₂;

R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidina, piperazina, morfolina, piridina, pirrolidina, ciclohexenilo, y tetrahydro-2H-pirano;

15 en donde R₁₆ se sustituye con uno a tres grupos seleccionados entre amino, hidroxilo, NHCH₂-fenilo, CH₂-amino, COO-*t*butilo, H, metoxi, NH-SO₂-etilo, CH₂-NHSO₂-etilo, SO₂-etilo, *t*-butilo, metilo, CH₂-COOH, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, NHC(CH₃)-CH₂-SO₂-CH₃, NH-COO-CH₂-fenilo, hidroximetilo, CH₂-NH-CH₃, CH₂-NH-etilo, NH-CH₂-CH₂-metoxi, CH₂-NH-CO-CH₃, NH-CH₂-CH₂OH, NH-CO-CH₂-N(CH₃)₂, NH-COMETILPIRROLIDINA, NH-CH₂-C(CH₃)-dioxolano, NH-CO-piridilo, NH-etilo, pirrolidina, CH₂-NH-CO-piridilo, NH-tetrahidropirano, COCH₂-N(CH₃)₂, NH-CH₂-C(CH₃)-
 20 dimetil-dioxolano, tetrahidropirano, CO-metilpirrolidina, CH₂-metilpiperidina, NH-CO-CH₃, NH-SO₂-CH₃, NH-CH(CH₂-OCH₃)₂, NH-CH₂-tetrahydrofurano, NHCH₂-oxetano, NH-tetrahidropirano, NH-CH₂-dioxano, N(CH₃)-CH₂CH₂-OCH₃, CH(OH)-CH₂-amino, NHCH₂CH₂-OCF₃, NHCH₂-OCH₃, NH-CH₂-CH(CF₃)-OCH₃, NH-CH(CH₃)-CH₂-OH, F, NH-oxetano, CH₂-CH₂-OCH₃, CH₂-OCH₃, CH₂-tetrahidropirano, CH₂-metilpiperazina, NH₂-CH₂-CH(OH)-CF₃, piperidina, CH₂-pirrolidina, NH-CH(CH₃)CH₂OCH₃, NH-tetrahydrofurano, (CH₂)₃-NH₂, hidroxietilo, propilo, CH₂-piridilo, CH₂-
 25 piperidina, morfolina, NH-cloropirimidina, NH-CH₂CH₂-SO₂-metilo, (CH₃)₃-N(CH₃)₂, piperazina,



y CH₂-morfolina;

30 R₁₇ y R₁₈ son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₃₋₆ ramificado, cicloalquilo C₃₋₆, R₂₂-OR₁₂, R₂₂-S(O)₀₋₂R₁₂, R₂₂-S(O)₂NR₁₃R₁₄, R₂₂-C(O)OR₁₂, R₂₂-C(O)R₁₉, R₂₂-OC(O)R₁₉, R₂₂-C(O)NR₁₃R₁₄, R₂₂-NR₁₅S(O)₂R₁₂, R₂₂-NR₂₃R₂₄, R₂₂-NR₁₅C(O)R₁₉, R₂₂-NR₁₅C(O)OCH₂Ph, R₂₂-NR₁₅C(O)OR₁₂, R₂₂-NR₁₅C(O)NR₁₃R₁₄, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo; alternativamente, R₁₇ y R₁₈ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se pueden considerar en su conjunto para formar un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, en donde los átomos de carbono de dicho

- anillo opcionalmente se sustituyen con R_{20} , y los átomos de nitrógeno de dicho anillo opcionalmente se sustituyen con R_{21} ;
- R_{19} se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 5 R_{20} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
- R_{21} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $C(O)R_{12}$, $C(O)OR_{12}$, $S(O)_2R_{12}$;
- R_{22} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{3-6} ramificado, haloalquilo C_{3-6} ramificado;
- 10 R_{23} y R_{24} son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{3-6} ramificado, haloalquilo C_{3-6} ramificado;
- R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{3-6} ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 15 R_4 , R_5 , y R_6 son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , amino, $NR_{10}R_{11}$, y alcoxi;
- R_3 y R_7 son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, $NR_{10}R_{11}$, $C(O)R_{12}$, $C(O)OR_{12}$, $C(O)NR_{13}R_{14}$, $S(O)_{0-2}R_{12}$, $S(O)_{0-2}NR_{13}R_{14}$, y cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido;
- R_8 se selecciona entre Cl, F, y metilo;
- 20 R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi, $C(O)R_{12}$, $C(O)OR_{15}$, $C(O)NR_{13}R_{14}$, $S(O)_{0-2}R_{12}$, $S(O)_{0-2}NR_{13}R_{14}$, cicloalquilo C_{3-4} opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
- R_{10} y R_{11} son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, $C(O)R_{12}$, $C(O)OR_{12}$, $C(O)NR_{13}R_{14}$, $S(O)_{0-2}R_{12}$, y $S(O)_{0-2}NR_{13}R_{14}$; alternatively, R_{10} y R_{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden considerar en su conjunto para formar un anillo heterocíclico no-aromático, o heteroaromático de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido;
- 25 R_{12} y R_{15} son cada uno, individualmente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, haloalquilo, haloalquilo ramificado, $(CH_2)_{0-3}$ -cicloalquilo, $(CH_2)_{0-3}$ - heterocicloalquilo, $(CH_2)_{0-3}$ - arilo, y heteroarilo;
- 30 R_{13} y R_{14} son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo ramificado, haloalquilo, haloalquilo ramificado, alcoxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo; y alternatively, R_{13} y R_{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden considerar en su conjunto para formar un anillo heterocíclico no-aromático, o heteroaromático de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido.
2. Un compuesto de la Reivindicación 1, en donde A_1 es CR_6 , A_2 es CR_7 , y A_3 es CR_8 .
- 35 3. Un compuesto de la Reivindicación 1, en donde A_1 es CR_6 , A_2 es N, y A_3 es CR_8 .
4. Un compuesto de las Reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde:
- R_8 es Cl.
5. Un compuesto de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 4, en donde:
- R_3 se selecciona entre H, metilo, ciano, cloro, $CONH_2$, amino, ciclopropilo, etilo, y fluoro;
- 40 R_4 se selecciona entre halógeno, metilo, hidrógeno, y halo-metilo;
- R_6 es H;

R₇ se selecciona entre H, COOH, Cl, F, CONH₂, CN, y CF₃;

R₈ es Cl;

- 5 R₁₇ y R₁₈ son cada uno, independientemente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₃₋₆ ramificado, R₂₂-OR₁₂, R₂₂-S(O)₂R₁₂, R₂₂-NR₁₅S(O)₂R₁₂, heterocicloalquilo o heteroarilo; alternativamente, R₁₇ y R₁₈ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden considerar en su conjunto para formar un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros en donde dichos átomos de carbono en el anillo están opcionalmente sustituidos con R²⁰, y los átomos de nitrógeno en el anillo están opcionalmente sustituidos con R₂₁;

R₁₉ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 10 R₂₀ representa el grupo alquilo C₁₋₃; y

R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, y alquilo C₃₋₆ ramificado.

6. Un compuesto de las Reivindicaciones 1, 4, o 5 en donde:

A₄ se selecciona entre NR₉, O, y un enlace;

L se selecciona entre un enlace, alquilo C₁₋₄, y ciclopropilo;

- 15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo de cinco a siete miembros, y piridilo, en donde cada dicho grupo R₂ se sustituye con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre hidrógeno, ciano, CO-NH₂, halógeno, metoxi, dihalo-metoxi, trihalo-metoxi, trihalo alquilo, alquilo C₁₋₃, e hidroxilo; y

R₉ representa metilo, hidrógeno, o etilo.

- 20 7. Un compuesto de la Reivindicación 1, en donde:

A₁ es CR₆;

A₂ es CR₇;

A₃ es CR₈;

A₄ se selecciona entre NR₉, O, y un enlace;

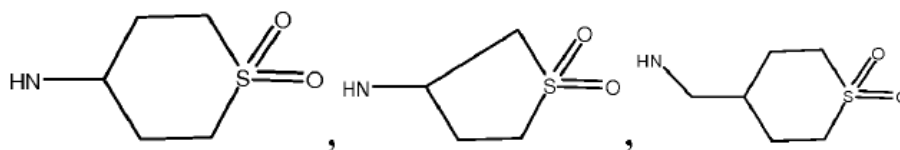
- 25 L es un enlace, alquilo C₁₋₂, o cicloalquilo C₃₋₄;

R₁ es X-R₁₆;

X es un enlace, o alquilo C₁₋₂;

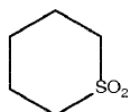
R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidina, piperazina, morfolina, piridina, pirrolidina, ciclohexenilo, y tetrahidro-2H-pirano;

- 30 en donde R₁₆ se sustituye con uno a tres grupos independientemente seleccionados entre amino, hidroxilo, NHCH₂-fenilo, CH₂-amino, COO-t-butilo, H, metoxi, NH-SO₂-etilo, CH₂-NH-SO₂-etilo, SO₂-etilo, t-butilo, metilo, CH₂-COOH, CO-NHCH₃, CON(CH₃)₂, NHCH₂-CH₂-SO₂-CH₃, NH-COO-CH₂-fenilo, hidroximetilo, CH₂-NH-CH₃, CH₂-NH-etilo, NH-CH₂-CH₂-metoxi, CH₂-NH-CO-CH₃, NH-CH₂-CH₂-OH, NH-CO-CH₂-N(CH₃)₂, NH-CO-metilpirrolidina, NH-CO-piridilo, NH-etilo, pirrolidina, CH₂-NH-CO-piridilo, COCH₂-N(CH₃)₂, tetrahidropirano, CO-metilpirrolidina, CH₂-metilpiperidina, NH-CO-CH₃, NH-SO₂-CH₃, NH-CH₂-tetrahidrofurano, NHCH₂-dioxano, N(CH₃)-CH₂-CH₂-OCH₃, CH(OH)-CH₂-amino, NH-CH₂-OCH₃, NH(CH₃)-CH₂-OCH₃, NHCH₂-CH(CF₃)-OCH₃, F, NH-oxetano, CH₂-CH₂-OCH₃, CH₂-OCH₃, CH₂-tetrahidropirano, CH₂-metilpiperazina, NH₂-CH₂-CH(OH)-CF₃, piperidina, CH₂-pirrolidina, NH-CH(CH₃)-CH₂-OCH₃, NH-tetrahidrofurano, (CH₂)₃-NH₂, hidroxietilo, propilo, CH₂-piridilo, CH₂-piperidina, morfolina, NH-cloropiridina, NHCH₂-SO₂-metilo, (CH₃)₃-N(CH₃)₂, piperazina, CH₂-morfolina, NH-CH₂-C(CH₃)-dioxolano, NH-tetrahidropirano, NH-CH₂-C(CH₃)-dimetildioxolano, NH-CH(CH₂-OCH₃)₂, NH-CH₂-oxetano, NH-tetrahidropirano, N(CH₃)-CH₂-CH₂-OCH₃, NH-CH(CH₃)-CH₂-OH,



y NH-CH(CH₃)-CH₂-OH;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, 1,3-dioxano, piridinilo, tetrahidropirano, cicloheptilo, 1,4-dioxano, morfolinilo, dioxano sustituido por un alquilo, tetrahidrofuranilo, dioxepano, piperidinilo, y



5

en donde cada dicho grupo R₂ se sustituye con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre Cl, Br, F, metoxi, hidroximetilo, hidrógeno, carboxamida, ciano, dihalometoxi, trihalometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, y metilo; y

R₄, es cloro, hidrógeno, trifluorometilo, fluoro, o bromo;

10 R₅, y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno;

R₃ se selecciona entre hidrógeno, fluoro, ciano, CO-NH₂, cloro, amino, metilo, y ciclopropilo;

R₇ se selecciona entre H, trifluorometilo, COOH, CO-NH₂, y ciano;

R₈ representa Cl; y

R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, etilo, y metilo.

15 8. Un compuesto de las Reivindicaciones 1, o 6 seleccionado entre:

N^{2'}-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-3,5-difluoro-N₆-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;

3,5'-dicloro-N^{2'}-(trans-4-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)aminociclohexil)-N₆-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;

20 5'-cloro-N₆-((tetrahydro-2H-piran-4-il)dideuterometil)-N^{2'}-(trans-4-(((S)-tetrahydrofuran-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;

5'-cloro-5-fluoro-N^{2'}-(trans-4-(2-(metilsulfonyl)etilamino)ciclohexil)-N₆-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;

3,5'-dicloro-N^{2'}-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N₆-(((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;

25 3,5'-dicloro-N^{2'}-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N₆-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;

4-((5'-cloro-2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil) tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo;

N^{2'}-(trans-4-aminociclohexil)-3-cloro-5'-fluoro-N₆-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;

30 5'-cloro-N₆-(3-fluorobencil)-N^{2'}-((1R,3S)-3-((metilamino)metil)ciclopentil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;

- 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-3-fluoro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5 5'-cloro-5-fluoro-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexil)-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-N6-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino) ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 10 5'-cloro-N6-(((S)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino) ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-5-fluoro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-((1,1-dioxotetrahydro-2H-tiopiran-4-il) metil) aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-5-fluoro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'- bipiridina-2',6-diamina;
- 15 N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5'-dicloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 2-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino) etanol;
- 20 trans-N1-(5-cloro-4-(6-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano- 1,4-diamina;
- 3,5'-dicloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(((R)-tetrahydrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 3,5'-dicloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(((S)-tetrahydrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 25 3,5'-dicloro-N2'-(trans-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(((R)-tetrahydrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 30 5'-cloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(((S)-tetrahydrofurano-2-il)metil)aminociclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-3-fluoro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5'-cloro-3-fluoro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3-bromo-5'-cloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 35 3-bromo-5'-cloro-N2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexil)-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- trans-4-(3,5'-dicloro-6-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexanol;
- (2S)-3-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino-2,4'-bipiridin-2'-il-amino) ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;

- (2R)-3-(trans-4-(3,5'-dicloro-6-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,4'-bipiridin-2'-il-amino)ciclohexilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 3,5'-dicloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(2-(trifluorometoxi)etilamino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 5 N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((R)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((S)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-3,5,5'-tricloro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 10 N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-5-fluoro-N6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- N2'-(trans-4-aminociclohexil)-5'-cloro-N6-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina;
- 15 ((5'-cloro-5-fluoro-2'-(trans-4-(2-metoxietilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo;
- ((2'-(trans-4-aminociclohexilamino)-5'-cloro-5-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo;
- ((5'-cloro-5-fluoro-2'-(trans-4-(propilamino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo;
- 20 ((5'-cloro-2'-(trans-4-(dipropilamino)ciclohexilamino)-5-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo;
- ((5'-cloro-5-fluoro-2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo;
- ((5'-cloro-2'-(trans-4-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil)aminociclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo;
- 25 (4-((5'-cloro-2'-(trans-4-((R)-1-metoxipropan-2-il-amino)ciclohexilamino)-2,4'-bipiridin-6-il-amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol; y
- 5'-cloro-5-fluoro-N6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-N2'-(trans-4-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-il-amino)ciclohexil)-2,4'-bipiridina-2',6-diamina.
9. Un compuesto de las Reivindicaciones 1 o 3, seleccionado entre:
- 30 trans-N1-(4-(3-cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;
- trans-N1-(5-cloro-4-(3-cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;
- trans-4-(5-cloro-4-(5-cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol;
- trans-N1-(5-cloro-4-(5-cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;
- trans-4-(5-cloro-4-(6-(((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol;
- 35 trans-4-(5-cloro-4-(6-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol;
- trans-N1-(5-cloro-4-(6-(((S)-tetrahydro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;

trans-N1-(5-cloro-4-(6-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;

trans-N 1-(5-cloro-4-(6-(metilo((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina;

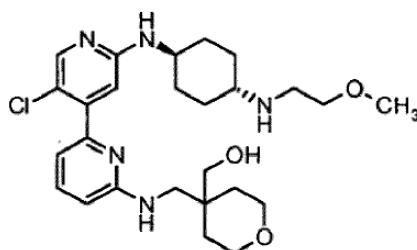
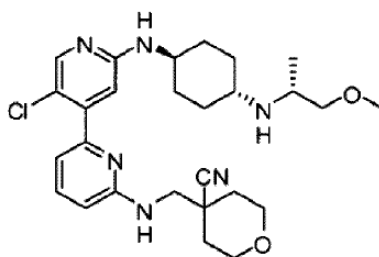
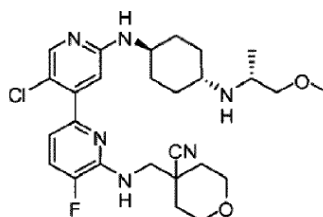
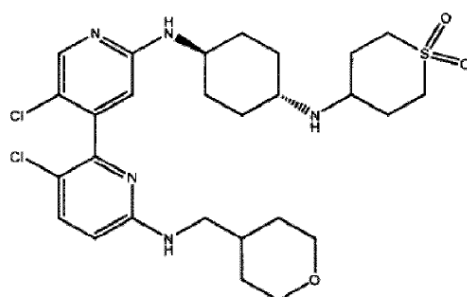
trans-N1-(5-cloro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il)-N4-(2-metoxietil) ciclohexano-1,4-diamina;

5 trans-4-(5-cloro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol;

y

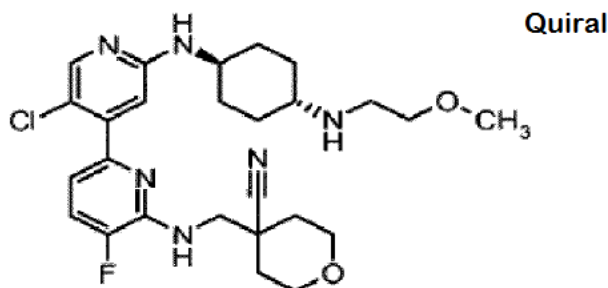
trans-4-(5-cloro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)aminopirazin-2-il)piridin-2-il-amino)ciclohexanol.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:



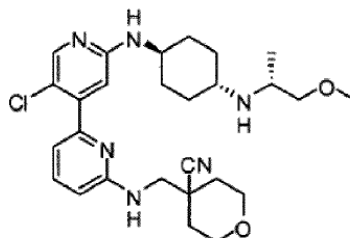
10

y



o una sal de estos farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, de estructura:



5 o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

10 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada entre cáncer, hipotrofia cardiaca, VIH y enfermedades inflamatorias.

15 14. Un compuesto o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cabeza y cuello, mama, estómago, ovario, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, sistema hematopoyético, tracto genitourinario, gastrointestinal, de ovario, próstata, gástrico, hueso, pulmón de célula de pequeña, glioma, colorrectal y de páncreas.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 16. Un compuesto o una sal o solvato de este farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el compuesto se administra, simultánea o secuencialmente con un antiinflamatorio, antiproliferativo, agente quimioterapéutico, inmunosupresor, contra el cáncer, agente citotóxico o inhibidor de quinasa.