

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 504**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2010 PCT/US2010/021662**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2010 WO10090875**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2010 E 10701773 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2389373**

54 Título: **Derivados de N2-(3-piridilo o fenil)-N4-(4-piperidil)-2,4-pirimidinadiazina útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, toimmunitarias o proliferativas**

30 Prioridad:

**21.01.2009 US 146273 P**

**24.11.2009 US 264165 P**

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

**04.10.2017**

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**

**1180 Veterans Boulevard**

**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**SINGH, RAJINDER;**

**LI, HUI;**

**ZHAO, HAORAN;**

**KOLLURI, RAO;**

**TSO, KIN;**

**RAMPHAL, JOHN;**

**GU, SHIHAI;**

**VALDEZ, CARLOS;**

**ZHANG, JING;**

**STAUFFER, EMILY;**

**DUNCTON, MATTHEW y**

**ALVAREZ, SALVADOR**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 635 504 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 N2-(3-piridilo o fenil)-N4-(4-piperidil)-2,4-pirimidinadiazina útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o proliferativas

5

Antecedentes

La proteína cinasa C ("PKC") es una enzima clave en la transducción de señales implicada en una diversidad de funciones celulares, incluyendo el crecimiento celular, la regulación de la expresión génica y la actividad del canal iónico. La familia de isozimas de PKC incluye al menos 11 proteínas cinasas diferentes que pueden dividirse en al menos tres subfamilias basándose en su homología y sensibilidad a los activadores. Cada isoenzima incluye varios dominios homólogos ("conservados" o "C") intercalados con dominios únicos de isoenzima ("variables" o "V"). Los miembros de la subfamilia "clásica" o "cPKC", PKC  $\alpha$ ,  $\beta_i$ ,  $\beta_{ii}$  y  $\gamma$ , contienen cuatro dominios homólogos (C1, C2, C3 y C4) y requieren calcio, fosfatidilserina, y diacilglicerol o forbol ésteres para la activación. Los miembros de la subfamilia "novedosa" o "nPKC", PKC  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$  y  $\theta$ , carecen del dominio homólogo C2 y no requieren calcio para la activación. Finalmente, los miembros de la subfamilia "atípica" o "aPKC", PKC  $\zeta$  y  $\lambda/i$ , carecen tanto del C2 como de la mitad de los dominios homólogos C1, y son insensibles a diacilglicerol, forbol ésteres y calcio.

10

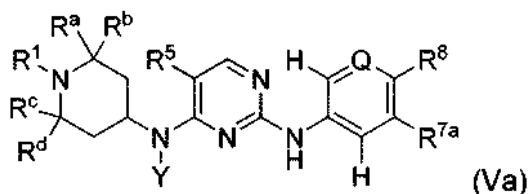
15

Sumario de la invención

20

Un primer aspecto de la invención es un compuesto seleccionado entre:

(i) un compuesto de fórmula (Va):



25

en la que:

30

$R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo y alquinoilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

35

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

$R^{7a}$  es 5-tetrazolilo o 5-tetrazolilo sustituido;

$R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano,

40

hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo,

heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo

sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino,

acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido; y

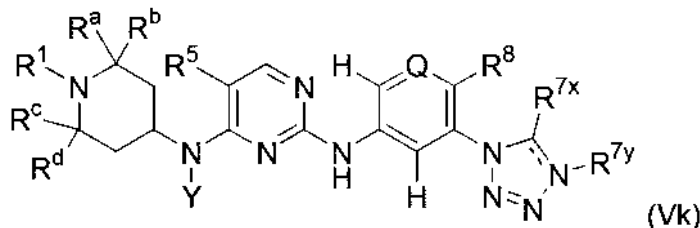
A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

45

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

o una sal o estereoisómero del mismo;

(ii) un compuesto de fórmula (Vk):



50

en la que:

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

5 R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

10 R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

15 A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

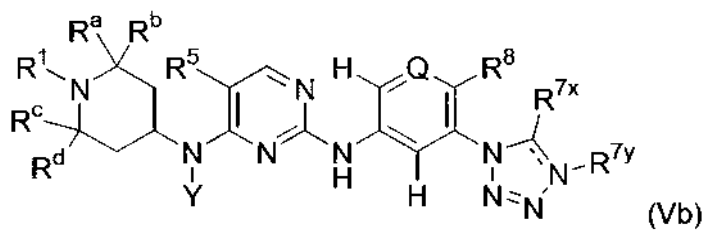
R<sup>7x</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquiltio y alquiltio sustituido;

R<sup>7y</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

20 la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;

o una sal o estereoisómero del mismo;

(iii) un compuesto de fórmula (Vb):



25 en la que:

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

30 R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

35 Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

R<sup>7b</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

R<sup>8</sup> se selecciona entre flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, hidroxilo e isopropoxi;

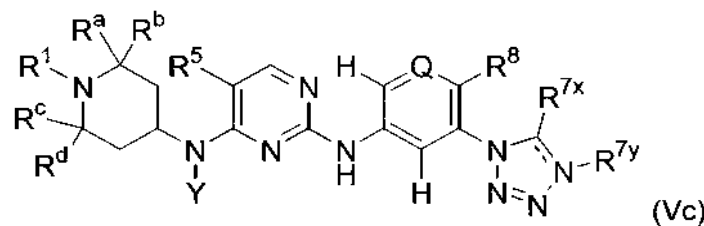
45 R<sup>7x</sup> se selecciona entre alquilo, alquiltio y alquiltio sustituido;

R<sup>7y</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;

o una sal o estereoisómero del mismo;

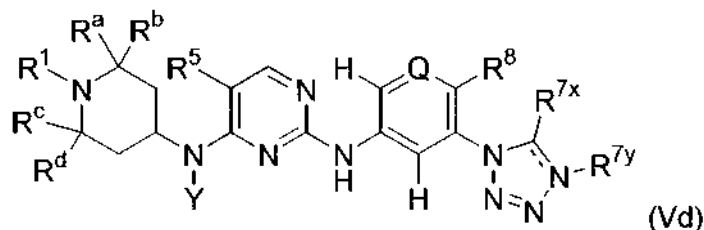
50 (iv) un compuesto de fórmula (Vc):



en la que:

- 5  $R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidróxi, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;
- Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;
- $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;
- $R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;
- 10  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;
- Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;
- $R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcóxicarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;
- 15 A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;
- $R^{7x}$  es 2,2,2-trifluoroetil;
- 20  $R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y

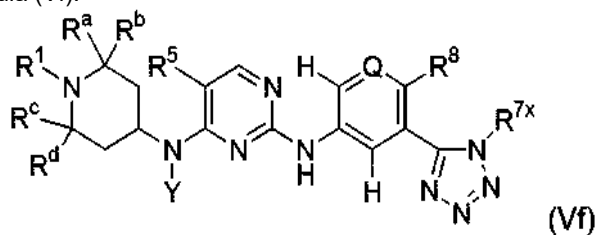
la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo;  
25 (v) un compuesto de fórmula (Vd):



en la que:

- 30 Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;
- $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;
- $R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;
- 35  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;
- Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;
- $R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcóxicarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;
- 40 A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;
- 45  $R^5$  es -CONH<sub>2</sub> o ciano;
- $R^{7x}$  es propilo;
- $R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo;  
50 (vi) un compuesto de fórmula (Vf):



en la que:

$R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

$R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

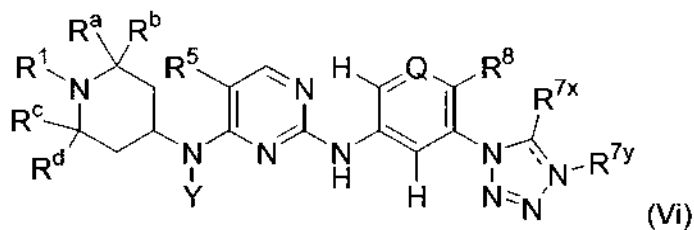
A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir; y

$R^{7x}$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo;

(vii) un compuesto de fórmula (Vi):



en la que:

$R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

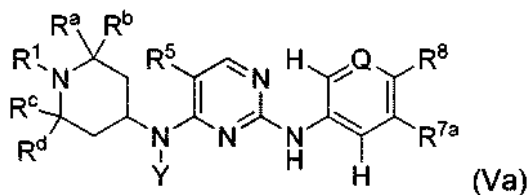
$R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino y aminosulfonilo; en la que al menos uno de  $R^{7b}$  y  $R^8$  es cicloalquilo;

$R^{7x}$  y  $R^{7y}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo; y

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;

o una sal o estereoisómero del mismo.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (Va):



en la que:

$R^{7a}$  es 5-tetrazolilo o 5-tetrazolilo sustituido;

$R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido; A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

5

10 o una sal o estereoisómero del mismo.

En una realización,  $R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, y -O-alk-A.

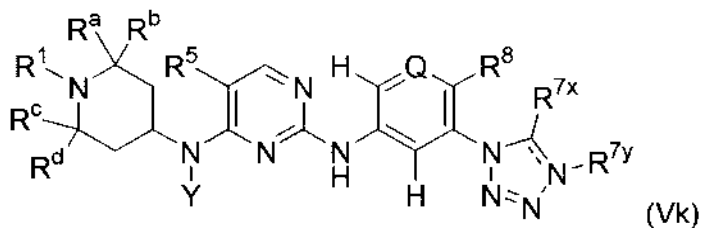
15

En una realización, Q es  $CR^{7b}$ .

En una realización, Q es N.

20

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (Vk):



en la que:

25

$R^{7x}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquiltio y alquiltio sustituido;  $R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

30

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace; o una sal o estereoisómero del mismo.

En una realización,  $R^{7x}$  se selecciona entre alquilo, alquiltio y alquiltio sustituido.

35

En una realización,  $R^{7x}$  es 2,2,2-trifluoroetilto.

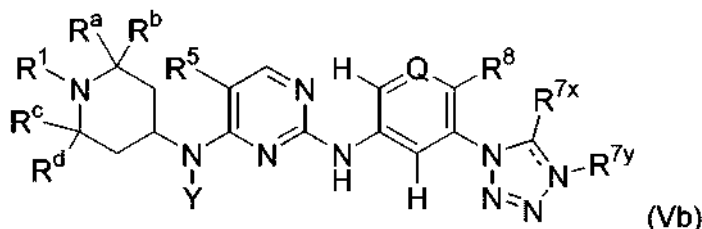
En una realización,  $R^{7x}$  es propilo.

En una realización, al menos uno de  $R^{7b}$  y  $R^8$  es cicloalquilo.

40

En una realización, al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se selecciona entre cicloalquilo o un grupo -O-heterociclilo  $C_{3-10}$  que tiene un átomo de oxígeno en el anillo.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (Vb):



45

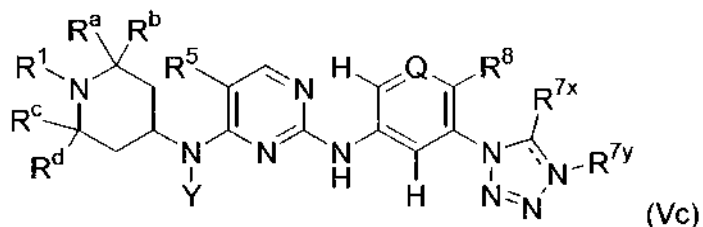
en la que:

50

$R^8$  se selecciona entre flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, hidroxilo e isopropoxi;  $R^{7x}$  se selecciona entre alquilo, alquiltio y alquiltio sustituido;  $R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

5 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (Vc):



en la que

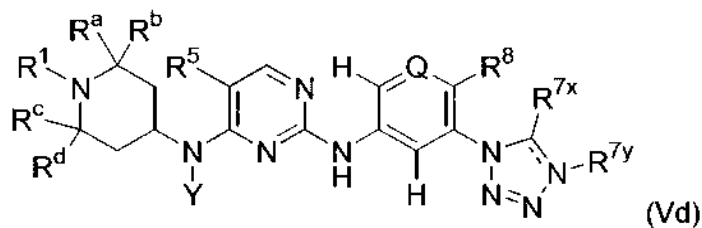
10

$R^{7x}$  es 2,2,2-trifluoroetilio;  
 $R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

15

En una realización, es un compuesto de fórmula (Vd):



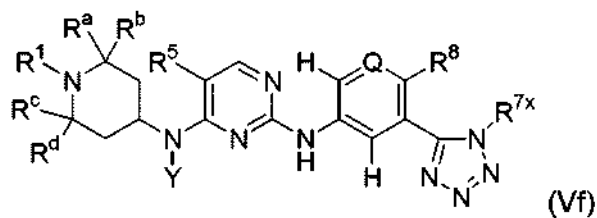
20

en la que

$R^5$  es  $-CONH_2$  o ciano;  
 $R^{7x}$  es propilo;  
25  $R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

30 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (Vf):



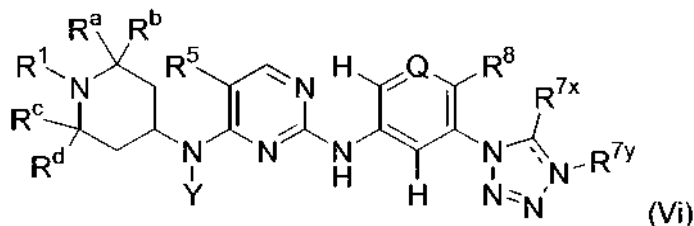
en la que:

35

$R^{7x}$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

40

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (Vi):



5 en la que:

10  $R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heterarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino y aminosulfonilo;

en la que al menos uno de  $R^{7b}$  y  $R^8$  es cicloalquilo;

$R^{7x}$  y  $R^{7y}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

15 la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace; o una sal o estereoisómero del mismo.

En una realización,  $R^5$  es ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, o nitro.

20 En una realización,  $R^5$  es flúor.

En una realización, Y es hidrógeno.

En una realización,  $R^1$  es hidrógeno.

25 En una realización,  $R^1$  es alquilo.

En una realización,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos alquilo.

30 En una realización,  $R^c$  y  $R^d$  son ambos alquilo.

Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Un tercer aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en el tratamiento de un ser humano o un animal.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de:

40 una enfermedad inflamatoria;  
una enfermedad autoinmunitaria;  
una enfermedad o trastorno ocular que implica eventos inflamatorios y/o neovasculares;  
aterosclerosis, oclusión vascular debido a una lesión vascular, angioplastia, reestenosis, obesidad, síndrome X, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad

45 pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad del SNC, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa, sida, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesión por isquemia/reperfusión, infarto de miocardio, ictus, isquemia gotosa, insuficiencia renal, choque hemorrágico, choque traumático, lesión cerebral traumática;  
enfermedad o trastorno inflamatorio agudo o crónico mediado por linfocitos T o enfermedad autoinmunitaria, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II o un trastorno asociado con la misma, rechazo de trasplante, enfermedad de injerto contra

50 hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastorno o enfermedad mediada inmunológicamente, una enfermedad cutánea inflamatoria e hiperproliferativa, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, dermatitis eccematosa adicional, dermatitis seborreica, una enfermedad ocular

55 inflamatoria, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre, o una alergia.



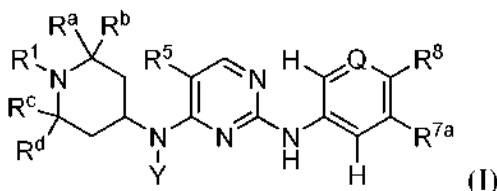
Un cuarto aspecto de la invención es el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:

- 5 una enfermedad inflamatoria;  
 una enfermedad autoinmunitaria;  
 una enfermedad o trastorno ocular que implica eventos inflamatorios y/o neovasculares;  
 aterosclerosis, oclusión vascular debido a una lesión vascular, angioplastia, reestenosis, obesidad, síndrome X, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad del SNC, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral  
 10 amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa, sida, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesión por isquemia/reperusión, infarto de miocardio, ictus, isquemia gotosa, insuficiencia renal, choque hemorrágico, choque traumático, lesión cerebral traumática;  
 enfermedad o trastorno inflamatorio agudo o crónico mediado por linfocitos T o enfermedad autoinmunitaria, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple,  
 15 miastenia grave, diabetes tipo I o II o un trastorno asociado con la misma, rechazo de trasplante, enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastorno o enfermedad mediada inmunológicamente, una enfermedad cutánea inflamatoria e hiperproliferativa, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, dermatitis eczematosa adicional, dermatitis seborreica, una enfermedad ocular inflamatoria, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveítis, enfermedad  
 20 inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre, o una alergia.

#### Divulgación

- 25 Esta divulgación se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína cinasa C (PKC) y, por lo tanto, son útiles para tratar una diversidad de enfermedades y trastornos mediados o sostenidos a través de la actividad de PKC. Esta divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procedimientos para preparar estos compuestos e intermedios útiles en estos procesos.

- 30 Se proporcionan estructuras químicas ejemplares a lo largo de toda la divulgación. A modo de ejemplo, dichos compuestos se representan por la siguiente fórmula:



- 35 en la que

- $R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;  
 40 Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;  
 $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;  
 $R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;  
 $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;  
 45 Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;  
 $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;  
 50 A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

- en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir; o  
 55 en la que dos de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 8 miembros, en la que el anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 8 miembros está sin sustituir o sustituido; o una sal o estereoisómero de los mismos.

## Definiciones

Los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa. Cualquier término no definido tiene su significado reconocido en la técnica.

5 "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferentemente 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales o ramificados, tales como metilo (CH<sub>3</sub>-), etilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), n-propilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isopropilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-), n-butilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isobutilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-), sec-butilo ((CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)CH-), t-butilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), n-pentilo (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), y neopentilo ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>-).

15 El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de carbono en la cadena alquilo se han reemplazado opcionalmente con un heteroátomo, tal como -O-, -N-, -S-, -S(O)<sub>n</sub>- (donde n es de 0 a 2), -NR- (donde R es hidrógeno o alquilo) y que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, y -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, donde R y R pueden ser iguales o diferentes y se eligen entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

25 "Alquilenos" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos divalentes que tienen preferentemente de 1 a 6 y más preferentemente 1 a 3 átomos de carbono que son de cadena lineal o ramificada, y que están interrumpidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados entre -O-, -NR<sup>10</sup>-, -NR<sup>10</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>10</sup>- y similares. Este término incluye, a modo de ejemplo, metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), n-propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), iso-propileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-), (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH-), (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), y similares.

30 "Alquilenos sustituidos" se refiere a un grupo alquilenos que tiene de 1 a 3 hidrógenos reemplazados con sustituyentes como se describe para los carbonos en la definición de "sustituido" más adelante.

El término "alcano" se refiere a un grupo alquilo y un grupo alquilenos, como se define en el presente documento.

35 Los términos "alquilaminoalquilo", "alquilaminoalqueno" y "alquilaminoalquino" se refieren a los grupos RNHR - donde R es un grupo alquilo como se define en el presente documento y R es un grupo alquilenos, alquilenos o alquilenos como se define en el presente documento.

40 El término "alcarilo" o "aralquilo" se refiere a los grupos -alquilenos-arilo y -alquilenos sustituido-arilo donde alquilenos, alquilenos sustituido y arilo se definen en el presente documento.

45 "Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que alquilo es como se define en el presente documento. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, y similares. El término "alcoxi" también se refiere a los grupos alquilenos-O-, cicloalquil-O-, cicloalquilenos-O-, y alquilenos-O-, donde alquilenos, cicloalquilo, cicloalqueno y alquino son como se definen en el presente documento.

El término "alcoxi sustituido" se refiere a los grupos alquil sustituido-O-, alquilenos sustituido-O-, cicloalquil sustituido-O-, cicloalquilenos sustituido-O-, y alquilenos sustituido-O-, donde alquilo sustituido, alquilenos sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno sustituido y alquino sustituido son como se definen en el presente documento.

50 El término "alcoxiamino" se refiere al grupo -NH-alcoxi, en el que alcoxi se define en el presente documento.

55 El término "haloalcoxi" se refiere a los grupos alquil-O- en los que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se han sustituido con un grupo halo e incluyen, a modo de ejemplo, grupos tal como trifluorometoxi, y similares.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha descrito anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se han sustituido con un grupo halo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, sin limitación, grupos fluoroalquilo, tal como trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo y similares.

60 El término "alquilalcoxi" se refiere a los grupos -alquilenos-O-alquilo, alquilenos-O-alquilo sustituido, alquilenos sustituido-O-alquilo, y alquilenos sustituido-O-alquilo sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquilenos y alquilenos sustituido son como se definen en el presente documento.

65 El término "alquiltioalcoxi" se refiere al grupo -alquilenos-S-alquilo, alquilenos-S-alquilo sustituido, alquilenos sustituido-S-alquilo y alquilenos sustituido-S-alquilo sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquilenos y alquilenos sustituido son como se definen en el presente documento.

"Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación de doble enlace. Este término incluye, a modo de ejemplo, bi-vinilo, alilo, y but-3-en-1-ilo. Se incluyen dentro de este término los isómeros cis y trans o mezclas de estos isómeros.

La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo como se define en el presente documento que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

"Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación de triple enlace. Los ejemplos de dichos grupos alquinilo incluyen acetilenilo (-C≡CH), y propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH).

La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como se define en el presente documento que tiene de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

"Alquiniloxi" se refiere al grupo -O-alquinilo, en el que alquinilo es como se define en el presente documento. Alquiniloxi incluye, a modo de ejemplo, etiniloxi, propiniloxi, y similares.

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquenil sustituido-C(O)-, alquinil-C(O)-, alquinil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, cicloalquenil-C(O)-, cicloalquenil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O)-, heterociclil-C(O)-, y heterociclil sustituido-C(O)-, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Por ejemplo, acilo incluye el grupo "acetilo" CH<sub>3</sub>C(O)-

"Acilamino" se refiere a los grupos -NR<sup>20</sup>C(O)alquilo, -NR<sup>20</sup>C(O)alquilo sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)cicloalquilo, -NR<sup>20</sup>C(O)cicloalquilo sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)cicloalquenilo, -NR<sup>20</sup>C(O)cicloalquenilo sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)alquenilo, -NR<sup>20</sup>C(O)alquenilo sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)alquinilo, -NR<sup>20</sup>C(O)alquinilo sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)arilo, -NR<sup>20</sup>C(O)arilo sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)heteroarilo, -NR<sup>20</sup>C(O)heteroarilo sustituido, -NR<sup>20</sup>C(O)heterocíclico, y -NR<sup>20</sup>C(O)heterocíclico sustituido, donde R<sup>20</sup> es hidrógeno o alquilo y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Aminocarbonilo" o el término "aminoacilo" se refiere al grupo -C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, donde R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> independientemente se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> están unidos opcionalmente junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

El término "alcoxicarbonilamino" se refiere al grupo -NRC(O)OR donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, y heterociclilo son como se definen en el presente documento.

El término "aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil sustituido-C(O)O-, aril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, y heterociclil-C(O)O-, en los que alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, heteroarilo, y heterociclilo son como se definen en el presente documento.

"Aminosulfonilo" se refiere al grupo -SO<sub>2</sub>NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, donde R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> independientemente se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo,

heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y donde  $R^{21}$  y  $R^{22}$  están unidos opcionalmente junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Sulfonilamino" se refiere al grupo  $-NR^{21}SO_2R^{22}$ , donde  $R^{21}$  y  $R^{22}$  independientemente se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde  $R^{21}$  y  $R^{22}$  están unidos opcionalmente junto con los átomos unidos a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico monovalente aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo, naftilo o antrilo) cuyos anillos condensados pueden o no ser aromáticos (por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo, y similares), con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo arilo aromático. Este término incluye, a modo de ejemplo, fenilo y naftilo. A menos que se limite otra cosa por la definición, para el sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre aciloxi, hidroxilo, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterocíclico, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi,  $-SO$ -alquilo,  $-SO$ -alquilo sustituido,  $-SO$ -arilo,  $-SO$ -heteroarilo,  $-SO_2$ -alquilo,  $-SO_2$ -alquilo sustituido,  $-SO_2$ -arilo,  $-SO_2$ -heteroarilo y trihalometilo.

"Arioxi" se refiere al grupo  $-O$ -arilo, en el que arilo es como se define en el presente documento, incluyendo, a modo de ejemplo, fenoxi, naftoxi, y similares, incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos como se define también en el presente documento.

"Amino" se refiere al grupo  $-NH_2$ .

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo  $-NRR$ , en el que cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heteroarilo, y heterocíclico con la condición de que al menos un R no sea hidrógeno.

El término "azido" se refiere al grupo  $-N_3$ .

"Carboxilo", "carboxi" o "carboxilato" se refiere a  $-CO_2H$  o sales del mismo.

"Éster carboxílico" o "carboxi éster" o los términos "carboxilalquilo" o "carboxilalquilo" se refieren a los grupos  $-C(O)O$ -alquilo,  $-C(O)O$ -alquilo sustituido,  $-C(O)O$ -alquenilo,  $-C(O)O$ -alquenilo sustituido,  $-C(O)O$ -alquinilo,  $-C(O)O$ -alquinilo sustituido,  $-C(O)O$ -arilo,  $-C(O)O$ -arilo sustituido,  $-C(O)O$ -cicloalquilo,  $-C(O)O$ -cicloalquilo sustituido,  $-C(O)O$ -cicloalquenilo,  $-C(O)O$ -cicloalquenilo sustituido,  $-C(O)O$ -heteroarilo,  $-C(O)O$ -heteroarilo sustituido,  $-C(O)O$ -heterocíclico, y  $-C(O)O$ -heterocíclico sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"(Éster carboxílico)oxi" o "carbonato" se refiere a los grupos  $-O-C(O)O$ -alquilo,  $-O-C(O)O$ -alquilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -alquenilo,  $-O-C(O)O$ -alquenilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -alquinilo,  $-O-C(O)O$ -alquinilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -arilo,  $-O-C(O)O$ -arilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -cicloalquilo,  $-O-C(O)O$ -cicloalquilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -cicloalquenilo,  $-O-C(O)O$ -cicloalquenilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -heteroarilo,  $-O-C(O)O$ -heteroarilo sustituido,  $-O-C(O)O$ -heterocíclico, y  $-O-C(O)O$ -heterocíclico sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

"Ciano" o "nitrilo" se refiere al grupo  $-CN$ .

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos sencillos o múltiples incluyendo sistemas anulares condensados, puenteados y espiro. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares. Dichos

grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo individual, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras anulares múltiples tal como adamantanilo, y similares.

5 La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere grupos cicloalquilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

"Cicloalquenilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen uno solo o múltiples anillos y que tienen al menos uno doble enlace y preferentemente de 1 a 2 dobles enlaces.

15 La expresión "cicloalquenilo sustituido" se refiere grupos cicloalquenilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo.

"Cicloalquinilo" se refiere a grupos cicloalquilo no aromáticos de 5 a 10 átomos de carbono que tienen uno solo o múltiples anillos y que tienen al menos un triple enlace.

25 "Cicloalcoxi" se refiere a -O-cicloalquilo.

"Cicloalqueniloxi" se refiere a -O-cicloalquenilo.

30 "Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

35 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, y azufre en el anillo. Tales grupos heteroarilo pueden tener un anillo individual (por ejemplo, piridinilo, imidazolilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo, quinolinilo, benzoimidazolilo o benzotienilo), en los que los anillos condensados pueden ser o no aromáticos y/o contener un heteroátomo, con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. En ciertas realizaciones, el átomo (o los átomos) del anillo de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos de N-óxido (N→O), sulfínilo o sulfonilo. Este término incluye, a modo de ejemplo, piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo, y furanilo. A menos que se limite otra cosa por la definición, para el sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre aciloxi, hidroxilo, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxilalquilo, ciano, halógeno, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, tioariloxi, tiorheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo y -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, y trihalometilo.

50 El término "heteroaralquilo" se refiere a los grupos -alquilenio-heteroarilo, donde alquilenio y heteroarilo se definen en el presente documento. Este término incluye, a modo de ejemplo, piridilmetilo, piridiletilo, indolilmetilo, y similares.

"Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

55 "Heterociclo", "heterocíclico", "heterocicloalquilo," y "heterociclilo" se refieren a un grupo saturado o insaturado que tiene un anillo sencillo o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas anulares condensados, puenteados y espiri, y que tienen de 3 a 15 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos. Estos átomos en el anillo se seleccionan entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno, en los que, en los sistemas anulares condensados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, con la condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En ciertas realizaciones, el átomo (o los átomos) de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos de N-óxido, -S(O)- o -SO<sub>2</sub>-.

65 Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, iso-quinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina,

piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado como tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranoílo, y similares.

- 5 A menos que se limite otra cosa por la definición, para el sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5, o de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tioceto, carboxilo, carboxilalquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, -SO<sub>2</sub>-arilo -SO<sub>2</sub>-heteroarilo y heterociclo condensado.

"Heterociclioxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

- 15 El término "heterocicliitio" se refiere al grupo heterocíclico-S-.

El término "heterociclono" se refiere al grupo dirradical formado a partir de un heterociclo, como se define en el presente documento.

- 20 El término "hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

"Nitro" se refiere al grupo -NO<sub>2</sub>.

"Oxo" se refiere al átomo (=O).

- 25 "Sulfonilo" se refiere al grupo SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, SO<sub>2</sub>-alquenilo, SO<sub>2</sub>-alquenilo sustituido, SO<sub>2</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>-cicloalquilo sustituido, SO<sub>2</sub>-cicloalquenilo, SO<sub>2</sub>-cicloalquenilo sustituido, SO<sub>2</sub>-arilo, SO<sub>2</sub>-arilo sustituido, SO<sub>2</sub>-heteroarilo, SO<sub>2</sub>-heteroarilo sustituido, SO<sub>2</sub>-heterocíclico, y SO<sub>2</sub>-heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento. Sulfonilo incluye, a modo de ejemplo, metil-SO<sub>2</sub>-fenil-SO<sub>2</sub>-, y 4-metilfenil-SO<sub>2</sub>-.

- 35 "Sulfoniloxi" se refiere al grupo -OSO<sub>2</sub>-alquilo, OSO<sub>2</sub>-alquilo sustituido, OSO<sub>2</sub>-alquenilo, OSO<sub>2</sub>-alquenilo sustituido, OSO<sub>2</sub>-cicloalquilo, OSO<sub>2</sub>-cicloalquilo sustituido, OSO<sub>2</sub>-cicloalquenilo, OSO<sub>2</sub>-cicloalquenilo sustituido, OSO<sub>2</sub>-arilo, OSO<sub>2</sub>-arilo sustituido, OSO<sub>2</sub>-heteroarilo, OSO<sub>2</sub>-heteroarilo sustituido, OSO<sub>2</sub>-heterocíclico, y OSO<sub>2</sub>-heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

- 40 El término "aminocarboniloxi" se refiere al grupo -OC(O)NRR donde cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterocíclico, donde alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen en el presente documento.

- 45 "Tiol" se refiere al grupo -SH.

"Tioxo" o el término "tioceto" se refieren al átomo (=S).

- 50 "Alquiltio" o el término "tioalcoxi" se refieren al grupo -S-alquilo, en donde alquilo es como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, el azufre puede oxidarse en -S(O)-. El sulfóxido puede existir en forma de uno o más estereoisómeros.

El término "tioalcoxi sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

- 55 El término "tioariloxi" se refiere al grupo aril-S-, en el que el grupo arilo es como se define en el presente documento incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos también definidos en el presente documento.

- 60 El término "tioheteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-S- en el que el grupo heteroarilo es como se define en el presente documento, incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos como se definen también en el presente documento.

- El término "tioheterociclooxi" se refiere al grupo heterocicliil-S- en el que el grupo heterociclilo es como se define en el presente documento incluyendo grupos heterociclilo opcionalmente sustituido como se definen también en el presente documento.

65

Además de la divulgación en el presente documento, el término "sustituido," cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, también puede significar que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado se reemplazan cada uno, independientemente entre sí, con los mismos o diferentes grupos de sustituyentes como se define a continuación.

5 Además de la divulgación en el presente documento, los grupos de sustituyentes para sustituir por uno o más hidrógenos (cualesquiera dos hidrógenos en un único carbono pueden reemplazarse con =O, =NR<sup>70</sup>, =N-OR<sup>70</sup>, =N<sub>2</sub> o =S) en átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son, a menos que se indique otra cosa, -R<sup>60</sup>, halo, =O, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, trihalometilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -C(O)OR<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OC(O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OC(O)OR<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> y -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, donde R<sup>60</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada R<sup>70</sup> es independientemente hidrógeno o R<sup>60</sup>; cada R<sup>80</sup> es independientemente R<sup>70</sup> o como alternativa, dos R<sup>80</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que pueden incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los cuales N puede tener una sustitución -H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y cada M<sup>+</sup> es un contraión con una carga positiva única neta. Cada M<sup>+</sup> puede ser independientemente, por ejemplo, un ión alcalino, tal como K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; un ión de amonio, tal como <sup>+</sup>N(R<sup>60</sup>)<sub>4</sub>; o un ión alcalinotérreo, tal como [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, o [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub> ("el subíndice 0,5 significa, por ejemplo, que uno de los contraiones para dichos iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto descrito en el presente documento, y el otro un contraión típico tal como cloruro, o dos compuestos ionizados descritos en el presente documento pueden servir como contraiones para dichos iones divalentes alcalinotérreos, o un compuesto doblemente ionizado descrito en el presente documento puede servir como contraión para dichos iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup> pretende incluir -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo, 4*N*-metil-piperazin-1-ilo y *N*-morfolinilo.

Además de la divulgación en el presente documento, los grupos de sustituyentes para hidrógenos en átomos de carbono insaturados en los grupos alqueno, alquino, arilo y heteroarilo "sustituidos" son, a menos que se indique otra cosa, -R<sup>60</sup>, halo, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, trihalometilo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> y -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, donde R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> y M<sup>+</sup> son como se han definido anteriormente, con la condición de que, en el caso de alqueno o alquino sustituido, los sustituyentes no sean -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, o -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>.

Además de la divulgación en el presente documento, los grupos de sustituyentes para hidrógenos en los átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo "sustituido" son, a menos que se indique otra cosa, -R<sup>60</sup>, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, trihalometilo, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)(OR<sup>70</sup>), -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -C(O)OR<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OC(O)OR<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> y -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, donde R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> y M<sup>+</sup> son como se han definido anteriormente.

Además de la divulgación en el presente documento, en una determinada realización, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, 1, 2 o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente.

50 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, polímeros a los que se llega mediante la definición de los sustituyentes con sustituyentes adicionales entre sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que se sustituye con un grupo arilo sustituido, que está además sustituido por un grupo arilo sustituido, etc.) no están destinados a su inclusión en el presente documento. En tales casos, el número máximo de dichas sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de los grupos arilo sustituidos se limitan a -aril sustituido-(aril sustituido)-arilo sustituido.

A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de sustituyentes que no se definen explícitamente en el presente documento se obtiene designando la porción terminal de la funcionalidad seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloxicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

En cuanto a cualquiera de los grupos desvelados en el presente documento que contienen uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que tales grupos no contienen ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéticamente impracticable y/o sintéticamente no factible. Además, los presentes compuestos incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen seguridad aceptable para mamíferos para un régimen de dosificación dado). Dichas sales pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, procediendo dichas sales de una serie de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como, clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato, y similares.

La expresión "sal de los mismos" se refiere a un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se reemplaza por un catión, tal como un catión de metal o un catión orgánico y similares. En los casos donde sea aplicable, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es requerido para sales de compuestos intermedios que no se destinan a la administración a un paciente.

"Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, y agua. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

"Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que tienen la misma conectividad atómica pero con diferente disposición atómica en el espacio. Los estereoisómeros incluyen isómeros cis-trans, isómeros E y Z, enantiómeros y diastereómeros.

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula que difieren solamente en la unión electrónica de átomos y/o en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto e iminaenamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición -N=C(H)-NH-átomo de anillo, tales como pirazoles, imidazoles, benzoimidazoles, triazoles y tetrazoles. Un experto habitual en la materia reconocerá que son posibles otras disposiciones de átomo de anillo tautoméricas.

Se apreciará que la expresión "o una sal o solvato o estereoisómero del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tal como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del compuesto en cuestión.

"Cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad específico o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o el trastorno. En referencia a los trastornos proliferativos tumorigénicos, una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz comprende una cantidad suficiente para, entre otras cosas, hacer que el tumor se reduzca o reducir la velocidad de crecimiento del tumor.

"Paciente" se refiere a animales humanos y no humanos, especialmente a mamíferos.

El término "tratar" o "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, significa el tratamiento o tratar una enfermedad o afección médica en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano) que incluye: (a) prevenir que se produzca la enfermedad o la afección médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o la afección médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o la afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o la afección médica, es decir, frenar o detener el desarrollo de la enfermedad o de la afección médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o la afección médica en un paciente.

#### Descripción detallada

Esta divulgación se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína cinasa C (PKC) y, por lo tanto, son útiles para tratar una diversidad de enfermedades y trastornos mediados o sostenidos a través de la actividad de PKC. Esta divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procedimientos para preparar estos compuestos e intermedios útiles en estos procesos.

Debe apreciarse que esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que, por supuesto, pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir únicamente realizaciones particulares.

Debe apreciarse que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", y "el" o "la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Se observa además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración pretende servir como base antecedente para el uso de la terminología exclusiva como



"únicamente", "sólo" y similares en relación con la mención de los elementos de reivindicación, o el uso de una limitación "negativa".

5 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que se incluye cada valor intermedio, al décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, y también están incluidos, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, también se incluyen los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de los límites incluidos.

15 Las publicaciones analizadas en el presente documento se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anticipar tal publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas reales de publicación que pueden necesitar ser confirmadas independientemente.

20 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que el normalmente entendido por un experto habitual en la materia a la cual pertenece esta invención. Aunque también pueden usarse cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento en la puesta en práctica o la prueba de la presente invención, ahora se describen los métodos y materiales preferidos.

25 Salvo que se indique lo contrario, los métodos y técnicas de las presentes realizaciones se realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales ya conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se mencionan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Loudon, Organic Chemistry, Cuarta Edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, págs. 360-361, 1084-1085; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Cuarta Edición, Nueva York: Longman, 1978.

35 La nomenclatura usada en el presente documento para nombrar los compuestos objeto se ilustra en los Ejemplos del presente documento. Esta nomenclatura se ha obtenido generalmente utilizando el software comercialmente disponible AutoNom (MDL, San Leandro, Calif.).

#### Realizaciones representativas

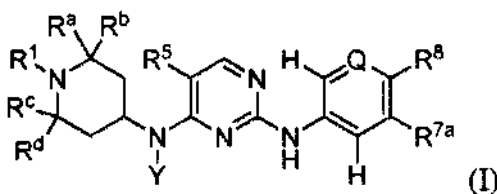
40 Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proporcionar ejemplos representativos de diversas realizaciones. Estos valores representativos pretenden definir e ilustrar adicionalmente dichas realizaciones y no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de esta invención. A este respecto, la representación de que se prefiere un valor particular o sustituyente no pretende de ninguna manera excluir otros valores o sustituyentes de esta invención a menos que se indique específicamente.

45 Estos compuestos pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, las realizaciones se dirigen a mezclas racémicas; estereoisómeros puros (es decir, enantiómeros o diastereómeros); mezclas enriquecidas con estereoisómeros y similares, a menos que se indique lo contrario. Cuando se muestra un determinado estereoisómero o se menciona en el presente documento, los expertos en la técnica entenderán que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros en las composiciones a menos que se indique lo contrario, con la condición de que no se elimine la utilidad deseada de la composición como un conjunto por la presencia de tales otros isómeros.

50 Las composiciones de la presente divulgación incluyen compuestos de las fórmulas I-XIII, mostrados a continuación. Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente divulgación también contemplan compuestos de las fórmulas I-XIII.

#### 55 Fórmula I

Se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (I):



60

en la que

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aclamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir; o

en la que dos de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 8 miembros, en la que el anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 8 miembros está sin sustituir o sustituido; o una sal o estereoisómero del mismo.

En ciertas realizaciones, en la fórmula I, el compuesto no es

N2-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazino)carbonil]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidin-diamina; 5-Fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazino)carbonil-3-trifluorometil]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiazina;

N2-[3-Cloro-4-(pirimidin-2-il)oxi]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiazina;

N2-[3-Cloro-4-[2-(4-morfolino)etoxi]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiazina;

5-Ciano-N2-[3-cloro-4-[2-(4-morfolino)etoxi]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiazina;

N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetoxi)-4-metoxi]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiazina;

5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(piridin-4-ilmetoxi)]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiazina;

5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(piridin-3-ilmetoxi)]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiazina;

5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diazina;

5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diazina;

5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diazina;

N2-(3-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)-5-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diazina;

N2-(3-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)-5-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diazina;

N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diazina;

N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diazina;

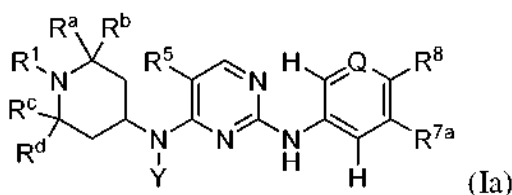
N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diazina;

N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diazina; o

N2-[3-Cloro-4-[2-(4-morfolino)etoxi]fenil-5-ciano-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiazina.

#### Fórmula Ia

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Ia):



en la que:

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxi;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

en la que al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es -O-alk-A;

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

o una sal o estereoisómero del mismo; con la condición de que, el compuesto no sea

N2-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazino)carbonil]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;  
5-Fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazino)carbonil-3-trifluorometil]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-Cloro-4-(pirimin-2-il)oxi]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-Cloro-4-[2-(4-morfolino)etoxi]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;

5-Ciano-N2-[3-cloro-4-[2-(4-morfolino)etoxi]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;

N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetoxi)-4-metoxi]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;

5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(piridin-4-ilmetoxi)]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;

5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(piridin-3-ilmetoxi)]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;

5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

N2-(3-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)-5-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

N2-(3-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)-5-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina; o

N2-[3-Cloro-4-[2-(4-morfolino)etoxi]fenil-5-ciano-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina.

En la fórmula la, R<sup>5</sup> puede seleccionarse entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, y alquinilo sustituido. En ciertos casos, R<sup>5</sup> es ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, o nitro. En ciertos casos, R<sup>5</sup> es halógeno. En ciertos casos, R<sup>5</sup> es flúor. En ciertos casos, R<sup>5</sup> es flúor, ciano, o aminoacilo. En ciertos casos, R<sup>5</sup> es ciano, o aminoacilo.

En la fórmula la, Y puede seleccionarse entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, Y es hidrógeno. En ciertos casos, Y es alquilo.

En la fórmula la, R<sup>1</sup> puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y el radical oxi. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es hidrógeno. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es alquilo. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es metilo. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o el radical oxi. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, o cicloalquilo.

En la fórmula la, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son ambos alquilo. En ciertos casos, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es alquilo.

En la fórmula Ia, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son ambos alquilo. En ciertos casos, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es alquilo.

5 En la fórmula Ia, Q puede seleccionarse entre N y CR<sup>7b</sup>. En ciertos casos, Q es CR<sup>7b</sup>. En ciertos casos, Q es N.

En la fórmula Ia, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heterociclilo, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; en la que al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es -O-alk-A.

En ciertos casos, en la fórmula Ia, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heterociclilo, y -O-alk-A, en la que al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es -O-alk-A.

En la fórmula Ia, para "-O-alk-A," alk puede estar presente o no estar presente y es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos, alk no está presente. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo. En ciertos casos, alk está presente y es etileno o propileno. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo sustituido. En ciertos casos, alk está presente y es etileno sustituido o propileno sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula Ia, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es etileno, etileno sustituido, propileno, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. En ciertos casos, en la fórmula I, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es propileno sustituido, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-.

En la fórmula Ia, A puede seleccionarse entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertos casos, A es arilo o arilo sustituido. En ciertos casos, A es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertos casos, A es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido.

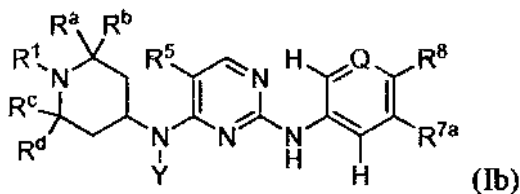
En ciertos casos, en la fórmula Ia, A se selecciona entre azetidina, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, pteridina, carbazol, carbolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, imidazolidina, imidazolina, oxazol, oxazolidina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrazol, triazol, tiazol, tiazolidina, tiofeno, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, 3-pirrolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

En ciertos casos, en la fórmula Ia, A se selecciona entre 1-triazol, 3-pirrolidina, 4-piperidina, y 1-imidazolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

En ciertos casos, en la fórmula Ia, A se selecciona entre piperidina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, azetidino, azepano, y furano; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

45 **Fórmula Ib**

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Ib):



50 en la que:

- R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, ciano, flúor, yodo, acilo, aminoacilo, y nitro;
- Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;
- R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxi;
- R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;
- R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;
- Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

$R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo, con la condición de que  $R^9$  no sea 4-morfolinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 1-pirrolidinilo, y 1-pirrolilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir; o una sal o estereoisómero del mismo.

En la fórmula Ib,  $R^5$  puede seleccionarse entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, ciano, flúor, yodo, acilo, aminoacilo, y nitro. En ciertos casos,  $R^5$  es ciano, flúor, yodo, acilo, aminoacilo, o nitro. En ciertos casos,  $R^5$  es flúor. En ciertos casos,  $R^5$  es flúor, ciano, o aminoacilo. En ciertos casos,  $R^5$  es ciano, o aminoacilo.

En la fórmula Ib, Y puede seleccionarse entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, Y es hidrógeno. En ciertos casos, Y es alquilo.

En la fórmula Ib,  $R^1$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y el radical oxi. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno o alquilo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^1$  es alquilo. En ciertos casos,  $R^1$  es metilo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o el radical oxi. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, o cicloalquilo.

En la fórmula Ib,  $R^a$  y  $R^b$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos alquilo. En ciertos casos,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^a$  y  $R^b$  es alquilo.

En la fórmula Ib,  $R^c$  y  $R^d$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos,  $R^c$  y  $R^d$  son ambos alquilo. En ciertos casos,  $R^c$  y  $R^d$  son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^c$  y  $R^d$  es alquilo.

En la fórmula Ib, Q puede seleccionarse entre N y  $CR^{7b}$ . En ciertos casos, Q es  $CR^{7b}$ . En ciertos casos, Q es N.

En la fórmula Ib,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es -O-alk-A.

En ciertos casos, en la fórmula Ib,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, y -O-alk-A; en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es -O-alk-A.

En la fórmula Ib, para "-O-alk-A," alk puede estar presente o no estar presente y es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos, alk no está presente. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo. En ciertos casos, alk está presente y es etileno o propileno. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo sustituido. En ciertos casos, alk está presente y es etileno sustituido o propileno sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula Ib, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es etileno, etileno sustituido, propileno, o  $-C(CH_3)_2CH_2-$ . En ciertos casos, en la fórmula I, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es propileno sustituido,  $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$  o  $-C(CH_3)_2CH_2C(O)-$ .

En la fórmula Ib, A puede seleccionarse entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo, con la condición de que A no sea 4-morfolinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 1-pirrolidinilo, y 1-pirrolilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertos casos, A es arilo o arilo sustituido. En ciertos casos, A es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertos casos, A es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula Ib, A se selecciona entre azetidina, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, pteridina, carbazol, carbolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, imidazolidina, imidazolina,

oxazol, oxazolidina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrazol, triazol, tiazol, tiazolidina, tiofeno, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, 3-pirrolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

5 En ciertos casos, en la fórmula Ib, A se selecciona entre 1-triazol, 3-pirrolidina, 4-piperidina, y 1-imidazolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

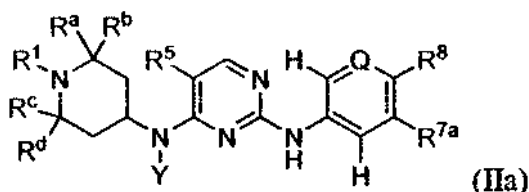
En ciertos casos, en la fórmula Ib, A se selecciona entre piperidina, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, azetidino, azepanilo, y furanilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

10

*Fórmula IIa*

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Ha):

15



en la que:

20  $R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, ciano, flúor, yodo, acilo, aminoacilo, y nitro;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxi;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

25  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

$R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo

30 sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es flúor, difluorometilo, y trifluorometilo; y

en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se selecciona entre alcoxi  $C_2-C_{10}$  y -O-alk-A;

35 alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

o una sal o estereoisómero del mismo.

40 En la fórmula IIa,  $R^5$  puede seleccionarse entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, ciano, flúor, yodo, acilo, aminoacilo, y nitro. En ciertos casos,  $R^5$  es ciano, flúor, yodo, acilo, aminoacilo, o nitro. En ciertos casos,  $R^5$  es flúor. En ciertos casos,  $R^5$  es flúor, ciano, o aminoacilo. En ciertos casos,  $R^5$  es ciano, o aminoacilo.

45 En la fórmula IIa, Y puede seleccionarse entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, Y es hidrógeno. En ciertos casos, Y es alquilo.

En la fórmula IIa,  $R^1$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y el radical oxi. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno o alquilo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^1$  es alquilo.

50 En ciertos casos,  $R^1$  es metilo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o el radical oxi. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, o cicloalquilo.

En la fórmula IIa,  $R^a$  y  $R^b$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos alquilo. En ciertos casos,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^a$  y  $R^b$  es alquilo.

55

En la fórmula IIa,  $R^c$  y  $R^d$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos,  $R^c$  y  $R^d$  son ambos alquilo. En ciertos casos,  $R^c$  y  $R^d$  son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^c$  y  $R^d$  es alquilo.

60 En la fórmula IIa, Q puede seleccionarse entre N y  $CR^{7b}$ . En ciertos casos, Q es  $CR^{7b}$ . En ciertos casos, Q es N.

5 En la fórmula IIa, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; en la que al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es flúor, difluorometoxi, y trifluorometilo; y en la que al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> se selecciona entre alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> y -O-alk-A.

10 En ciertos casos, en la fórmula IIa, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, y -O-alk-A; en la que al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es flúor, difluorometoxi, y trifluorometilo; y en la que al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> se selecciona entre alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> y -O-alk-A.

15 En la fórmula IIa, al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es flúor, difluorometoxi, y trifluorometilo. En ciertos casos, al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es difluorometoxi. En ciertos casos, al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es flúor. En ciertos casos, al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es trifluorometilo.

20 En la fórmula IIa, al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> se selecciona entre alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> y -O-alk-A. En ciertos casos, al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es -O-alk-A. En ciertos casos, al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>. En ciertos casos, al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es etoxi o isopropoxi.

25 En ciertos casos, en la fórmula IIa, al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es difluorometoxi y al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es -O-alk-A. En ciertos casos, en la fórmula IIa, al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es difluorometoxi y al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>.

En ciertos casos, en la fórmula IIa, al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es difluorometoxi o flúor, y al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es -O-alk-A.

30 En la fórmula IIa, para "-O-alk-A," alk puede estar presente o no estar presente y es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos, alk no está presente. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo. En ciertos casos, alk está presente y es etileno o propileno. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo sustituido.

35 En ciertos casos, en la fórmula IIa, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es etileno, etileno sustituido, propileno, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. En ciertos casos, en la fórmula I, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es propileno sustituido, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-.

40 En la fórmula IIa, A puede seleccionarse entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo, en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertos casos, A es arilo o arilo sustituido. En ciertos casos, A es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertos casos, A es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido.

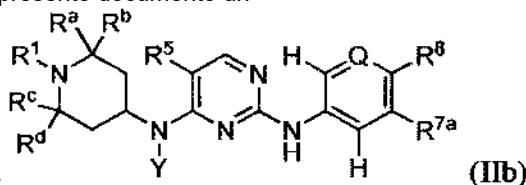
45 En ciertos casos, en la fórmula IIa, A se selecciona entre azetidina, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, pteridina, carbazol, carbolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, imidazolidina, imidazolina, oxazol, oxazolidina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrazol, triazol, tiazol, tiazolidina, tiofeno, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, 3-pirrolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

50 En ciertos casos, en la fórmula IIa, A se selecciona entre 1-triazol, 3-pirrolidina, 4-piperidina, y 1-imidazolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

55 En ciertos casos, en la fórmula IIa, A se selecciona entre piperidina, tetrahidropirano, tetrahidropirano, azetidino, azepano, y furano; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

*Fórmula IIb*

También se describe en el presente documento un



60 compuesto de fórmula (IIb):

en la que:

$R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido; Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxi;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

$R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es difluorometoxi; y

en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alcoxi  $C_2-C_{10}$ , -O-alk-A, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; con la condición de que el heterociclilo y heteroarilo no sean 4-morfolinilo, 1-piperizinilo, o 1-pirrolidinilo;

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir; o una sal o estereoisómero del mismo.

En la fórmula IIb,  $R^5$  puede seleccionarse entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, y alquino sustituido. En ciertos casos,  $R^5$  es ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, o nitro. En ciertos casos,  $R^5$  es halógeno. En ciertos casos,  $R^5$  es flúor. En ciertos casos,  $R^5$  es flúor, ciano, o aminoacilo. En ciertos casos,  $R^5$  es ciano, o aminoacilo.

En la fórmula IIb, Y puede seleccionarse entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, Y es hidrógeno. En ciertos casos, Y es alquilo.

En la fórmula IIb,  $R^1$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y el radical oxi. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno o alquilo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^1$  es alquilo. En ciertos casos,  $R^1$  es metilo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o el radical oxi. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, o cicloalquilo.

En la fórmula IIb,  $R^a$  y  $R^b$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos alquilo. En ciertos casos,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^a$  y  $R^b$  es alquilo.

En la fórmula IIb,  $R^c$  y  $R^d$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos,  $R^c$  y  $R^d$  son ambos alquilo. En ciertos casos,  $R^c$  y  $R^d$  son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^c$  y  $R^d$  es alquilo.

En la fórmula IIb, Q puede seleccionarse entre N y  $CR^{7b}$ . En ciertos casos, Q es  $CR^{7b}$ . En ciertos casos, Q es N.

En la fórmula IIb,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es difluorometoxi; y en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alcoxi  $C_2-C_{10}$ , -O-alk-A, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; con la condición de que el heterociclilo y heteroarilo no sean 1-morfolinilo, 1-piperizinilo, o 1-pirrolidinilo.

En ciertos casos, en la fórmula IIb,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, y -O-alk-A; en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es difluorometoxi; y en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alcoxi  $C_2-C_{10}$ , -O-alk-A, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; con la condición de que el heterociclilo y heteroarilo no sean 4-morfolinilo, 1-piperizinilo, o 1-pirrolidinilo.

En la fórmula IIb, al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es difluorometoxi.



En la fórmula IIb, en la que al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alcoxi  $C_2$ - $C_{10}$ , -O-alk-A, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteoarilo sustituido. En ciertos casos, al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es alquilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es alquilo sustituido. En ciertos casos, al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es trifluorometilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es alcoxi  $C_2$ - $C_{10}$ . En ciertos casos, al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es etoxi. En ciertos casos, al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es -O-alk-A. En ciertos casos,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se selecciona entre heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, y heteoarilo sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula IIb, al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es difluorometoxi y al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es alquilo sustituido. En ciertos casos, al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es difluorometoxi y al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  es trifluorometilo.

En la fórmula IIb, para "-O-alk-A," alk puede estar presente o no estar presente y es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos, alk no está presente. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo. En ciertos casos, alk está presente y es etileno o propileno. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula IIb, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es etileno, etileno sustituido, propileno, o  $-C(CH_3)_2CH_2-$ . En ciertos casos, en la fórmula I, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es propileno sustituido,  $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$  o  $-C(CH_3)_2CH_2C(O)-$ .

En la fórmula IIb, A puede seleccionarse entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo, en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertos casos, A es arilo o arilo sustituido. En ciertos casos, A es cicloalquilo o

cicloalquilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertos casos, A es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido.

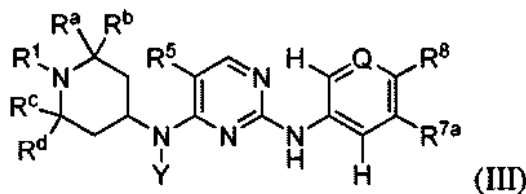
En ciertos casos, en la fórmula IIb, A se selecciona entre azetidina, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, pteridina, carbazol, carbolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, imidazolidina, imidazolina, oxazol, oxazolidina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrazol, triazol, tiazol, tiazolidina, tiofeno, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, 3-pirrolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

En ciertos casos, en la fórmula IIb, A se selecciona entre 1-triazol, 3-pirrolidina, 4-piperidina, y 1-imidazolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

En ciertos casos, en la fórmula IIb, A se selecciona entre piperidina, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, azetidínilo, azepanilo, y furanilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

*Fórmula III*

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (III):



en la que:

- 50  $R^5$  se selecciona entre halógeno, ciano, acilo, y aminoacilo;
- $Y$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo;
- $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y O-;
- $R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;
- $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;
- 55  $Q$  se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;
- $R^{7a}$  se selecciona entre amino, amino sustituido, y acilamino;
- $R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido,

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

5

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

10 En la fórmula III, R<sup>5</sup> se selecciona entre halógeno, ciano, acilo, y aminoacilo. En ciertos casos, R<sup>5</sup> es halógeno. En ciertos casos, R<sup>5</sup> es flúor. En ciertos casos, R<sup>5</sup> es ciano. En ciertos casos, R<sup>5</sup> es acilo. En ciertos casos, R<sup>5</sup> es aminoacilo.

15 En la fórmula III, Y puede seleccionarse entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, Y es hidrógeno. En ciertos casos, Y es alquilo.

20 En la fórmula III, R<sup>1</sup> puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y el radical oxi. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es hidrógeno. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es alquilo. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es metilo. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o el radical oxi. En ciertos casos, R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, o cicloalquilo.

25 En la fórmula III, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son ambos alquilo. En ciertos casos, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es alquilo.

30 En la fórmula III, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son ambos alquilo. En ciertos casos, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> es alquilo.

35 En la fórmula III, Q puede seleccionarse entre N y CR<sup>7b</sup>. En ciertos casos, Q es CR<sup>7b</sup>. En ciertos casos, Q es N.

40 En la fórmula III, R<sup>7a</sup> se selecciona entre amino y amino sustituido. En ciertos casos, R<sup>7a</sup> es amino. R<sup>7a</sup> es amino sustituido. R<sup>7a</sup> es isopropilamino o metil isopropilamino.

45 En la fórmula III, R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarboniloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A.

50 En ciertos casos, en la fórmula III, R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarboniloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, y -O-alk-A.

55 En la fórmula III, para "-O-alk-A," alk puede estar presente o no estar presente y es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos, alk no está presente. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo. En ciertos casos, alk está presente y es etileno o propileno. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo sustituido. En ciertos casos, alk está presente y es etileno sustituido o propileno sustituido.

60 En ciertos casos, en la fórmula III, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es etileno, etileno sustituido, propileno, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. En ciertos casos, en la fórmula I, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es propileno sustituido, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-.

65 En la fórmula III, A puede seleccionarse entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo, en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertos casos, A es arilo o arilo sustituido. En ciertos casos, A es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertos casos, A es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido.

70 En ciertos casos, en la fórmula III, A se selecciona entre azetidina, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, pteridina, carbazol, carbolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, imidazolidina, imidazolina, oxazol, oxazolidina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrazol, triazol, tiazol, tiazolidina, tiofeno, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, 3-pirrolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

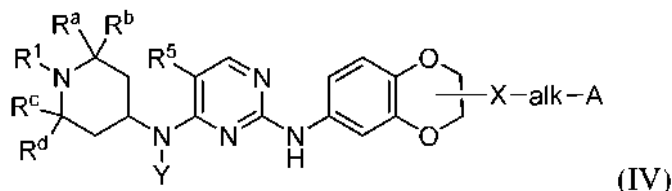
75 En ciertos casos, en la fórmula III, A se selecciona entre 1-triazol, 3-pirrolidina, 4-piperidina, y 1-imidazolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

En ciertos casos, en la fórmula III, A se selecciona entre piperidina, tetrahidropiraniolo, tetrahidrotiopiraniolo, azetidino, azepaniolo, y furaniolo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

*Fórmula IV*

5

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (IV):



10

en la que:

15  $R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido; Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

20

X, si está presente, es O o C=O,

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo, en la que A no es piperazino;

25 en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

30

En la fórmula IV,  $R^5$  puede seleccionarse entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, y alquino sustituido. En ciertos casos,  $R^5$  es ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, o nitro. En ciertos casos,  $R^5$  es halógeno. En ciertos casos,  $R^5$  es flúor. En ciertos casos,  $R^5$  es flúor, ciano, o aminoacilo. En ciertos casos,  $R^5$  es ciano, o aminoacilo.

35

En la fórmula IV, Y puede seleccionarse entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, Y es hidrógeno. En ciertos casos, Y es alquilo.

35 En la fórmula IV,  $R^1$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y el radical oxo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno o alquilo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^1$  es alquilo. En ciertos casos,  $R^1$  es metilo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o el radical oxo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, o cicloalquilo.

40 En la fórmula IV,  $R^a$  y  $R^b$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos alquilo. En ciertos casos,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^a$  y  $R^b$  es alquilo.

45 En la fórmula IV,  $R^c$  y  $R^d$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos,  $R^c$  y  $R^d$  son ambos alquilo. En ciertos casos,  $R^c$  y  $R^d$  son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^c$  y  $R^d$  es alquilo.

En la fórmula IV, X puede estar presente o no estar presente y es O o C=O. En ciertos casos, X no está presente. En ciertos casos, X está presente y es O. En ciertos casos, X está presente y es C=O.

50 En la fórmula IV, alk puede estar presente o no estar presente y es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos, alk no está presente. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo. En ciertos casos, alk está presente y es metileno. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo sustituido.

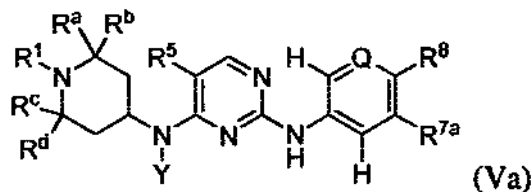
55 En la fórmula IV, A puede seleccionarse entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclilo, con la condición de que A no sea piperazino; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertos casos, A es arilo o arilo sustituido. En ciertos casos, A es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertos casos, A es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula IV, A es piperidinilo o morfolinilo. En ciertos casos, en la fórmula IV, A es 1-piperidinilo o 4-morfolinilo.

*Fórmula Va*

5

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Va):



10

en la que:

$R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido; Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

15

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

20

Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

$R^{7a}$  se selecciona entre 1-pirazolilo, 1-pirazolilo sustituido, 1-triazolilo, 1-triazolilo sustituido, 5-tetrazolilo y 5-tetrazolilo sustituido;

$R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, het-

25

erociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

30

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir; o una sal o estereoisómero del mismo.

En la fórmula Va,  $R^5$  puede seleccionarse entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, y alquinilo sustituido. En ciertos casos,  $R^5$  es ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, o nitro. En ciertos casos,  $R^5$  es halógeno. En ciertos casos,  $R^5$  es flúor. En ciertos casos,  $R^5$  es flúor, ciano, o aminoacilo. En ciertos casos,  $R^5$  es ciano, o aminoacilo.

35

En la fórmula Va, Y puede seleccionarse entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos, Y es hidrógeno. En ciertos casos, Y es alquilo.

40

En la fórmula Va,  $R^1$  puede seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y el radical oxo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno o alquilo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno. En ciertos casos,  $R^1$  es alquilo. En ciertos casos,  $R^1$  es metilo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, o el radical oxo. En ciertos casos,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, o cicloalquilo.

45

En la fórmula Va,  $R^a$  y  $R^b$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos alquilo. En ciertos casos,  $R^a$  y  $R^b$  son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^a$  y  $R^b$  es alquilo.

50

En la fórmula Va,  $R^c$  y  $R^d$  pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo. En ciertos casos,  $R^c$  y  $R^d$  son ambos alquilo. En ciertos casos,  $R^c$  y  $R^d$  son ambos metilo. En ciertos casos, al menos uno de  $R^c$  y  $R^d$  es alquilo.

55

En la fórmula Va, Q puede seleccionarse entre N y  $CR^{7b}$ . En ciertos casos, Q es  $CR^{7b}$ . En ciertos casos, Q es N.

En la fórmula Va,  $R^{7a}$  puede seleccionarse entre 1-pirazolilo, 1-triazolilo, y 5-tetrazolilo. En ciertos casos,  $R^{7a}$  es 1-pirazolilo o 1-pirazolilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{7a}$  es 1-triazolilo o 1-triazolilo sustituido. En ciertos casos,  $R^{7a}$  es 5-tetrazolilo o 5-tetrazolilo sustituido.

60

En la fórmula Va, R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A.

En ciertos casos, en la fórmula V, R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, y -O-alk-A.

En la fórmula Va, para "-O-alk-A," alk puede estar presente o no estar presente y es alquilo o alquilo sustituido. En ciertos casos, alk no está presente. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo. En ciertos casos, alk está presente y es etileno o propileno. En ciertos casos, alk está presente y es alquilo sustituido. En ciertos casos, alk está presente y es etileno sustituido o propileno sustituido.

En ciertos casos, en la fórmula Va, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es etileno, etileno sustituido, propileno, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. En ciertos casos, en la fórmula I, para "-O-alk-A," alk no está presente o alk está presente y es propileno sustituido, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-.

En la fórmula Va, A puede seleccionarse entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertos casos, A es arilo o arilo sustituido. En ciertos casos, A es cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertos casos, A es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En ciertos casos, A es heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, o heterociclilo sustituido.

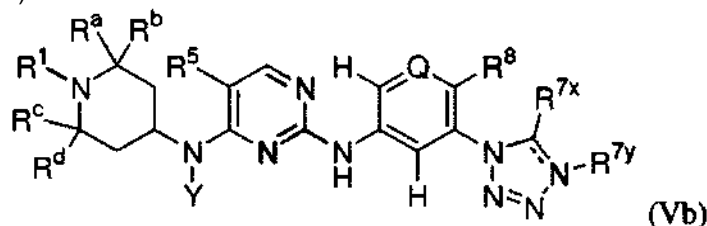
En ciertos casos, en la fórmula Va, A se selecciona entre azetidina, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, pteridina, carbazol, carbolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, imidazolidina, imidazolina, oxazol, oxazolidina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrazol, triazol, tiazol, tiazolidina, tiofeno, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, 3-pirrolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

En ciertos casos, en la fórmula Va, A se selecciona entre 1-triazol, 3-pirrolidina, 4-piperidina, y 1-imidazolidina; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

En ciertos casos, en la fórmula Va, A se selecciona entre piperidina, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, azetidino, azepanilo, y furanilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir.

#### Fórmula Vb

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Vb):



en la que

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxi;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

R<sup>7b</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

alk, si esté presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

R<sup>8</sup> se selecciona entre flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, hidroxilo e isopropoxi;

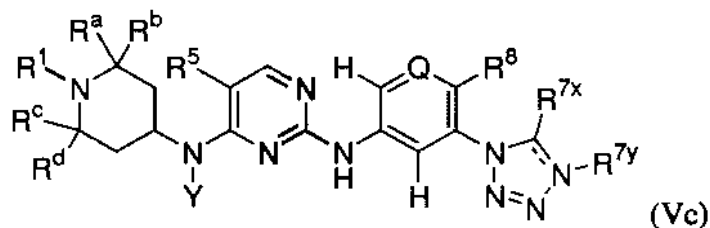
R<sup>7x</sup> se selecciona entre alquilo, alquiltio y alquiltio sustituido;

R<sup>7y</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

*Fórmula Vc*

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Vc):



en la que

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxi;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcóxicarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si esté presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

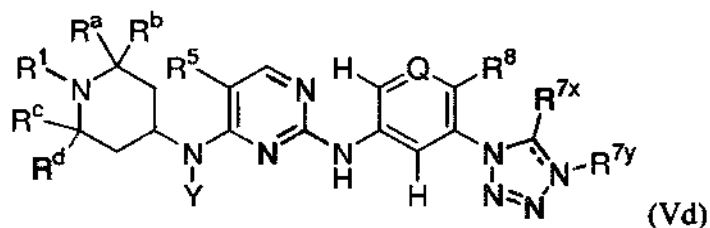
R<sup>7x</sup> es 2,2,2-trifluoroetiltilio;

R<sup>7y</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

*Fórmula Vd*

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Vd):



en la que

R<sup>5</sup> es -CONH<sub>2</sub> o ciano;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

5 R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

10 A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

R<sup>7x</sup> es propilo;

R<sup>7y</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

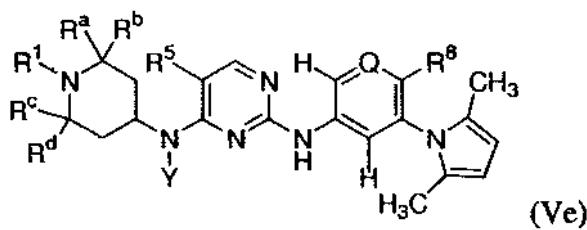
15

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace; o una sal o estereoisómero del mismo.

*Fórmula Ve*

20

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Ve):



25

en la que:

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

30

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

35

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

R<sup>7b</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

40

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

45

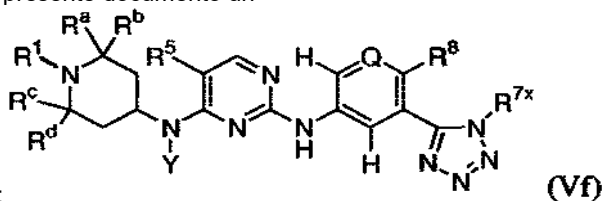
R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>2-10</sub>, alcoxi sustituido, y aminocarbonilo;

o una sal o estereoisómero del mismo.

*Fórmula Vf*

50

También se describe en el presente documento un



compuesto de fórmula (Vf):

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

5 R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

10 R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

15 A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

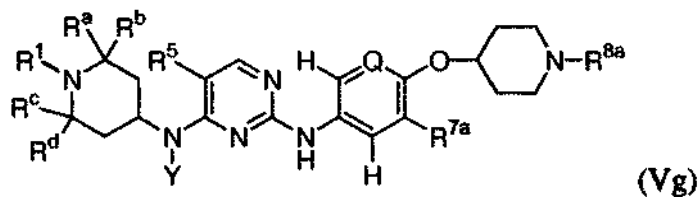
R<sup>7x</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;

o una sal o estereoisómero del mismo.

20 *Fórmula Vg*

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Vg):

25



R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

30

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

35

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

40

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

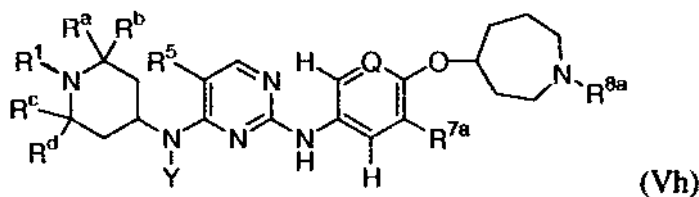
R<sup>8</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, aminoacilo, y sulfonilo;

45

o una sal o estereoisómero del mismo.

*Fórmula Vh*

50 También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Vh):





R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

5 R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

10 R<sup>7b</sup> y R<sup>7b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

15 A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

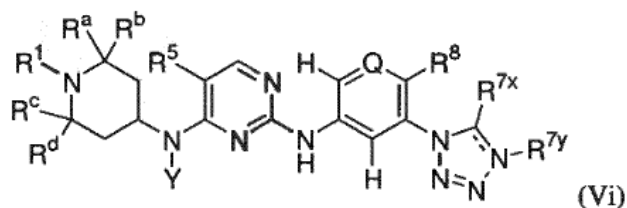
R<sup>8</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, aminoacilo, y sulfonilo;

o una sal o estereoisómero del mismo.

20

*Fórmula Vi*

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Vi):



25

en la que:

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido; Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

30

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

35

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino y aminosulfonilo;

40

en la que al menos uno de R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> es cicloalquilo;

R<sup>7x</sup> y R<sup>7y</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;

o una sal o estereoisómero del mismo.

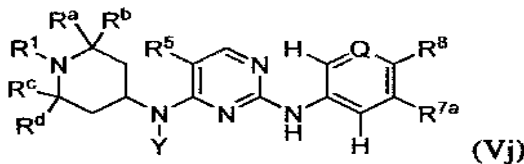
45

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (Vi), al menos uno de R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (Vi), al menos uno de R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> es ciclopropilo.

*Fórmula Vj*

50

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Vj):



en la que:

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxi;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

en la que al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> se selecciona entre cicloalquilo o un grupo -O-heterociclilo C<sub>3-10</sub> que tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

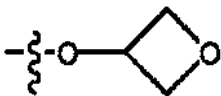
A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

o una sal o estereoisómero del mismo.

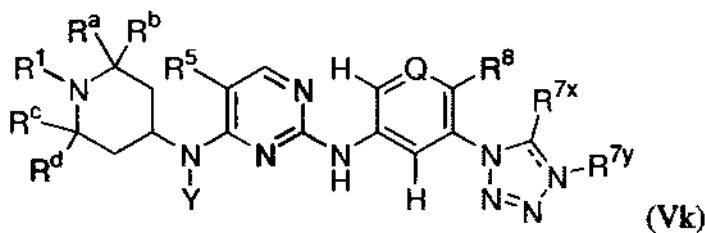
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (Vj), al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (Vj), al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es ciclopropilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (Vj), al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es O-oxetanilo, O-oxolanilo (tetrahidrofuranilo), u O-oxanilo (tetrahidropiranilo). En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (Vj), al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> es



Fórmula Vk

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (Vk):



en la que

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido; Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxi;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y CR<sup>7b</sup>;

R<sup>7b</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

R<sup>8</sup> se selecciona entre flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, hidroxilo e isopropoxi;

R<sup>7x</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquiltio y alquiltio sustituido;

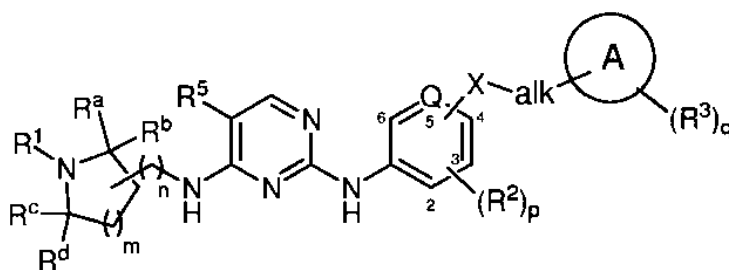
$R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

5 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (Vk),  $R^{7x}$  se selecciona entre alquilo, alquiltio y alquiltio sustituido. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (Vk),  $R^{7x}$  es 2,2,2-trifluoroetiltilio. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (Vk),  $R^{7x}$  es propilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (Vk), al menos uno de  $R^{7b}$  y  $R^8$  es cicloalquilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (Vk), al menos uno de  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se selecciona entre cicloalquilo o un grupo -O-heterociclilo  $C_{3-10}$  que tiene un átomo de oxígeno en el anillo.

Fórmulas VI-XIII

15 También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

20  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, un radical oxi, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido;  
 $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo; m es un número entero de uno a cuatro; n es cero, uno o dos;  
25  $R^2$ , para cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilamino, alcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, halo, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, ciano, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, sulfonilo, sulfonilamino y aminosulfonilo;  
30  $R^3$ , para cada caso, representa independientemente oxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;  
 $R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, y trihalometilo;  
35 Q representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono opcionalmente sustituido;  
X representa O o C(=O);  
Alk representa un grupo alqueno opcional;  
A representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;  
p es 1, 2 o 3; y  
q es 0, 1, 2, 3 o 4;

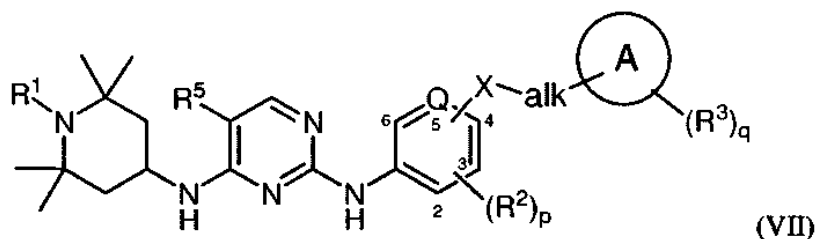
40 con la condición de que, el compuesto no sea  
N2-[3-Cloro-4-(4-metilpiperazino)carbonil]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;  
5-Fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazino)carbonil-3-trifluorometil]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;  
45 N2-[3-Cloro-4-(pirimin-2-il)oxi]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;  
N2-[3-Cloro-4-[2-(4-morfolino)etoxi]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;  
5-Ciano-N2-[3-cloro-4-[2-(4-morfolino)etoxi]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;  
N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetoxi)-4-metoxi]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;  
50 5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(piridin-4-ilmetoxi)]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;  
5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(piridin-3-ilmetoxi)]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina;  
5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
55 5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
N2-(3-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)-5-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

N2-(3-(2-(1H-pirrol-1-il)etoxi)-5-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina; o  
 N2-{3-Cloro-4-[2-(4-morfolino)etoxi] }fenil-5-ciano-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiazina.

En una determinada realización, el compuesto no es un compuesto desvelado en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 12/175.441, presentada el 17 de julio de 2008.

Ciertos compuestos de interés tienen las fórmulas anteriores en las que en las que al menos uno o dos de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> son alquilo inferior. En ciertos casos, al menos dos de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> representan grupos metilo. Los ejemplos particulares de dichos compuestos incluyen aquellos en los que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son grupos metilo.

También se describen en el presente documento compuestos que tienen la fórmula:



en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno, un radical oxo, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido;

Q es N, N→O, o CR<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alquilo sustituido, alcoxi distinto de metoxi, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo distinto de 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo, acilamino, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, flúor, hidroxilo, carboxilo, carboxi ester, ciano, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, sulfonilo, sulfonilamino y aminosulfonilo;

R<sup>7</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilo sustituido, alcoxi distinto de metoxi, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo distinto de 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo, acilamino, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, flúor, hidroxilo, carboxilo, carboxi ester, ciano, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, sulfonilo, sulfonilamino y aminosulfonilo;

X representa O;

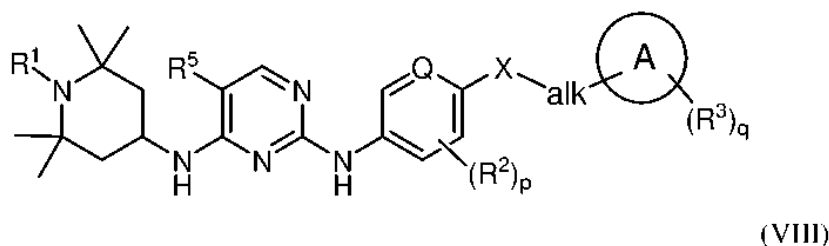
alk representa un grupo alquileo opcional;

A representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo;

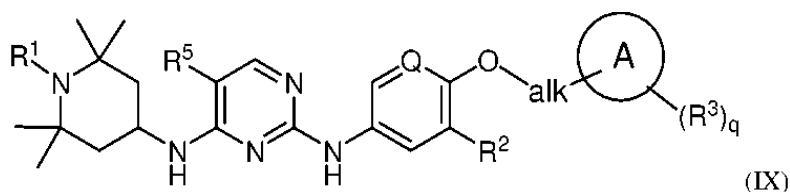
p es 1, 2 o 3;

q es 0, 1, 2, 3 o 4.

Con referencia a las fórmulas anteriores, típicamente, X es en la posición 3 o 4. Los compuestos ejemplares desvelados en el presente documento que tienen X en la posición 4 pueden representarse por la fórmula:



Los compuestos ejemplares se representan por la fórmula

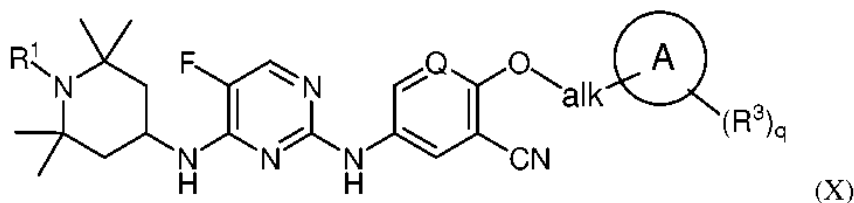


5 En ciertas realizaciones  $R^2$  representa un grupo alquilo inferior, en particular alquilo inferior sustituido, tal como haloalquilo. A modo de ejemplo, en ciertas realizaciones  $R^2$  es el grupo haloalquilo trifluorometilo. En otras realizaciones,  $R^2$  es un grupo halo, tal como un grupo flúor, o es un grupo alcoxi, en particular alcoxi sustituido, tal como un grupo haloalcoxi. Los ejemplos de dichos grupos haloalcoxi  $R^2$  en los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, sin limitación, grupos difluorometoxi.

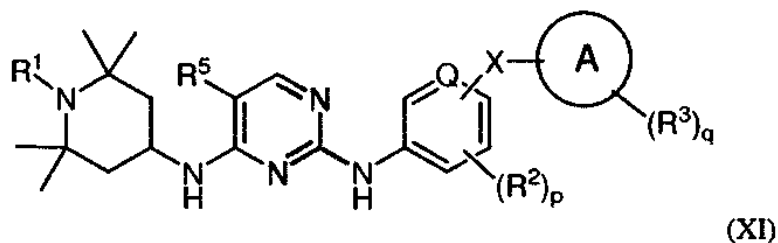
10 Típicamente,  $R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior, tal como metilo o etilo, o alquilo inferior sustituido, tal como ciclopropilmetilo, e incluyendo haloalquilo, tal como trifluoroetilo. Más típicamente,  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, metilo, ciclopropil metilo y trifluoroetilo.

En ciertas realizaciones de las fórmulas descritas anteriormente,  $R^5$  se selecciona entre flúor, ciano y  $-C(O)NH_2$ .

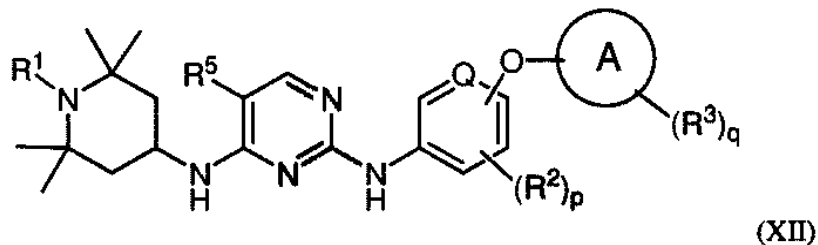
15 En ciertos ejemplos, Los compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula



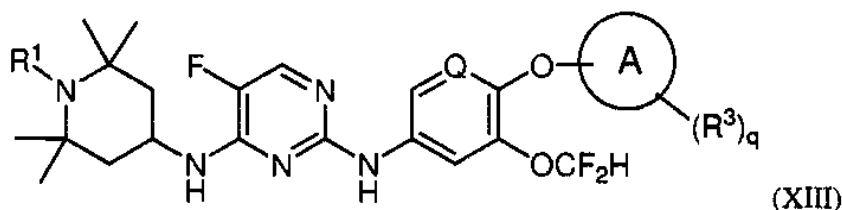
20 En ciertas realizaciones, "alk" representa un resto etileno o propileno opcionalmente sustituido, incluyendo, sin limitación,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2C(O)-$ . En ciertas realizaciones "alk" está ausente. Dichos compuestos pueden representarse por la fórmula:



25 Algunos ejemplos de dichos compuestos pueden representarse por la fórmula



30 Más en particular, ciertos ejemplos de dichos compuestos tienen la fórmula:



En ciertas realizaciones Q representa N. En ciertas realizaciones Q representa CH.

En ciertas realizaciones,

5 A es un grupo heterocíclico. Los ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen grupos saturados o insaturados que tienen un único anillo o múltiples anillos, incluyendo sistemas anulares condensados, puenteados y espiro, y que tienen de 3 a 15 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos. Estos heteroátomos en el anillo se seleccionan entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En los sistemas anulares condensados y espiro, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo o arilo siempre que el sistema de anillo A esté unido a X a través de un átomo en el anillo heterocíclico. En una realización, los grupos heterocíclicos A adecuados se seleccionan entre heterociclos que  
10 contienen nitrógeno de cinco y seis miembros. A modo de ejemplo, dichos heterociclos que contienen nitrógeno de cinco y seis miembros incluyen, sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, pteridina, carbazol, carbolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, imidazolidina, imidazolina, oxazol, oxazolidina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, tetrazol, triazol, tiazol, tiazolidina, tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, y similares.

En ciertas realizaciones, en las fórmulas VI-XIII, p puede ser cero.

20 En ciertas realizaciones, en las fórmulas VI-XIII, X no está presente.

En ciertas realizaciones, en las fórmulas VI-XIII, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>5</sup> es halo, ciano, o aminocarbonilo; p es cero; Q es C; Q es un átomo de carbono opcionalmente sustituido; X no está presente; alk no está presente; A es un grupo heteroarilo o heterociclilo. En ciertos casos, A es pirazolilo, tetrazolilo, o triazolilo.

25 En ciertas realizaciones, en las fórmulas VI-XIII, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>5</sup> es halo, ciano, o aminocarbonilo; p es 1, 2 o 3; Q es C; Q es un átomo de carbono opcionalmente sustituido; X no está presente; alk no está presente; A es un grupo heteroarilo o heterociclilo. En ciertos casos, A es pirazolilo, tetrazolilo, o triazolilo.

30 En ciertas realizaciones, en las fórmulas VI-XIII, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>5</sup> es halo, ciano, o aminocarbonilo; p es 1, 2 o 3; Q es N; Q es un átomo de carbono opcionalmente sustituido; X no está presente; alk no está presente; A es un grupo heteroarilo o heterociclilo. En ciertos casos, A es pirazolilo, tetrazolilo, o triazolilo.

35 En ciertas realizaciones, en las fórmulas VI-XIII, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>5</sup> es halo, ciano, o aminocarbonilo; p es 1, 2 o 3; Q es C; Q es un átomo de carbono opcionalmente sustituido; X no está presente; alk no está presente; A no está presente.

40 En ciertas realizaciones, en las fórmulas VI-XIII, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo; R<sup>5</sup> es halo, ciano, o aminocarbonilo; p es 1, 2 o 3; Q es N; Q es un átomo de carbono opcionalmente sustituido; X no está presente; alk no está presente; A no está presente.

Se muestran compuestos particulares de interés en las siguientes tablas.

En las siguientes Tablas 1, 2 y 3, un rombo (♦) indica que el compuesto es un compuesto de referencia.

45

Tabla 1  
TABLA 1

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A	(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) I-1	Me	F	---	C	---	---	3-1H-pirazol-1-ilo	3-metilo
(♦) I-2	Me	F	---	C	---	---	3-1H-pirazol-1-ilo	3-trifluorometilo
(♦) I-3	H	F	---	C	---	---	3-1H-pirazol-1-ilo	3-trifluorometilo
(♦) I-4	Me	F	4-difluorometoxi	C	---	---	3-1H-pirrol-1-ilo	2,5-dimetilo
(♦) I-5	H	F	4-difluorometoxi	C	---	---	3-1H-pirrol-1-ilo	2,5-dimetilo
(♦) I-6	Me	F	5-fluoro	C	3-O	etileno	1,2,3-triazol-1-ilo	---
(♦) I-7	H	F	---	C	---	---	3-1H-pirazol-1-ilo	3-metilo
(♦) I-8	H	F	5-fluoro	C	3-O	etileno	1,2,3-triazol-1-ilo	---
(♦) I-9	Me	F	4-fluoro	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-metilo
I-10	H	F	4-fluoro	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-metilo
I-11	cidopropilo metilo	F	4-fluoro	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-metilo
(♦) I-12	Me	F	---	C	---	---	3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)	---
(♦) I-13	Me	F	4-etoxi	C	---	---	3-(1H pirrol-1-ilo)	2,5-dimetilo
(♦) I-14	H	F	4-etoxi	C	---	---	3-(1H-pirrol-1-ilo)	2,5-dimetilo

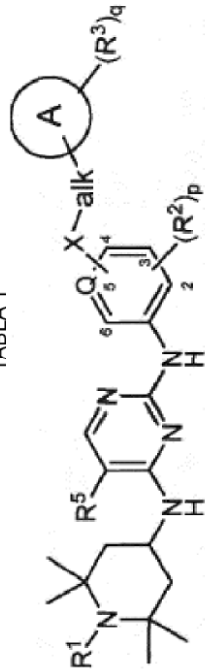
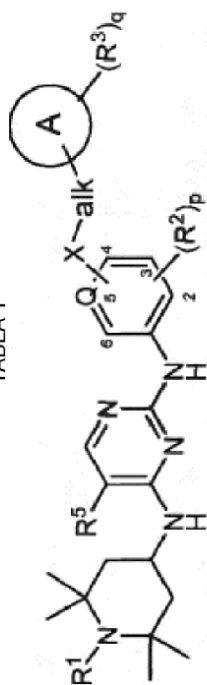


TABLA 1



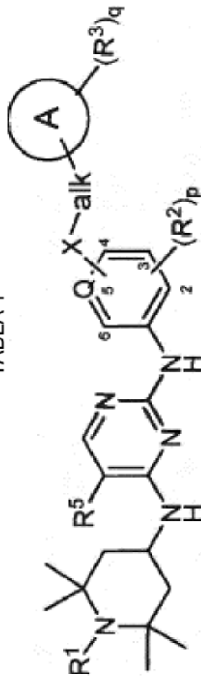
Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A	(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) I-15	Me	F	4-isopropoxi	C	---	---	3-(1H-pirrol-1-ilo)	2,5-dimetilo
(♦) I-16	H	F	4-isopropoxi	C	---	---	3-(1H-pirrol-1-ilo)	2,5-dimetilo
(♦) I-17	H	ciano	5-fluoro	C	3-O	etileno	1,2,3-triazol-1-ilo	---
(♦) I-18	H	ciano	4-fluoro	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-metilo
(♦) I-19	H	F	---	C	---	---	3-(1,2,4-triazol-1-ilo)	---
(♦) I-20	Me	F	4-trifluorometoxi	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-metilo
(♦) I-21	H	F	4-trifluorometoxi	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-metilo
(♦) I-22	Me	F	---	C	---	---	3-(1 H-pirazol-1-ilo)	---
(♦) I-23	H	F	---	C	---	---	3-(1 H-pirazol-1-ilo)	---
(♦) I-24	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	1,2,3-triazol-1-ilo	---
(♦) I-25	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	1,2,4-triazol-1-ilo	---
(♦) I-26	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	1,2,3-triazol-1-ilo	---
(♦) I-27	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	1,2,4-triazol-1-ilo	---
(♦) I-28	H	F	5-trifluorometilo	C	3-O	etileno	1,2,4-triazol-1-ilo	---
(♦) I-29	Me	F	5-trifluorometilo	C	3-O	etileno	1,2,4-triazol-1-ilo	---
(♦) I-30	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	pirolidin-1-ilo	2-oxo



TABLA 1

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>5</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A	(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) I-31	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	pirolidin-1-ilo	2-oxo
(♦) I-32	H	F	5-trifluorometilo	C	3-O	etileno	1,2,3-triazol-1-ilo	---
(♦) I-33	Me	F	5-trifluorometilo	C	3-O	etileno	1,2,3-triazol-1-ilo	---
(♦) I-34	H	ciano	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	1,2,3-triazol-1-ilo	---
(♦) I-35	H	F	5-F	C	3-O	propileno	1 H-pirrol-1-ilo	---
(♦) I-36	Me	F	5-F	C	3-O	propileno	1 H-pirrol-1-ilo	---
(♦) I-37	H	F	5-fluoro	C	3-O	etileno	pirolidin-1-ilo	2-oxo
(♦) I-38	Me	F	5-fluoro	C	3-O	etileno	pirolidin-1-ilo	2-oxo
(♦) I-39	H	F	5-fluoro	C	3-O	etileno	1,2,4-triazol-1-ilo	---
(♦) I-40	Me	F	5-fluoro	C	3-O	etileno	1,2,4-triazol-1-ilo	---
(♦) I-41	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	propileno	1 H-pirrol-1-ilo	---
(♦) I-42	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	propileno	1 H-pirrol-1-ilo	---
(♦) I-43	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	---	piridin-4-ilo	---
(♦) I-44	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	---	piridin-3-ilo	---
(♦) I-45	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	---	piridin-3-ilo	---
(♦) I-46	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	pirolidin-1-ilo	---

TABLA 1



Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>1</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A	(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) I-47	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	propileno	4-morfolina	---
(♦) I-48	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	propileno	4-morfolina	---
(♦) I-49	Me	F	5-trifluorometilo	C	3-O	propileno	1 H-pirrol-1-ilo	---
(♦) I-50	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	imidazolidin-1-ilo	2-oxo
(♦) I-51	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	imidazolidin-1-ilo	2-oxo
(♦) I-52	Me	ciano	3-difluorometoxi	C	4-O	---	piridin-3-ilo	---
(♦) I-53	Me	ciano	3-difluorometoxi	C	4-O	---	piridin-4-ilo	---
(♦) I-54	Me	ciano	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	1,2,4-triazol-1-ilo	---
(♦) I-55	Me	ciano	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	1,2,3-triazol-1-ilo	---
(♦) I-56	Me	F	3-trifluorometilo	C	4-O	etileno	pirolidin-1-ilo	2-oxo
(♦) I-57	H	F	3-trifluorometilo	C	4-O	etileno	pirolidin-1-ilo	2-oxo
(♦) I-58	H	ciano	3-difluorometoxi	C	4-O	---	piridin-4-ilo	---
(♦) I-59	H	F	3-trifluorometilo	C	4-O	---	piridin-3-ilo	---
(♦) I-60	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	pirolidin-1-ilo	---
(♦) I-61	Me	F	3-trifluorometilo	C	4-O	---	piridin-3-ilo	---

TABLA 1

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A	(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) I-62	Me	F	3-trifluorometilo	C	4-O	---	piridin-4-ilo	---
(♦) I-63	H	F	3-difluorometoxi	C	---	---	piridin-3-ilo	---
(♦) I-64	Me	F	3-difluorometoxi	C	---	---	piridin-3-ilo	---
(♦) I-65	H	F	3-trifluorometilo	C	4-O	etileno	4-morfolina	---
(♦) I-66	2,2,2-fluoroetililo	F	3-difluorometoxi	C	4-O	propileno	4-morfolina	---
I-67	H	C(O)NH <sub>2</sub>	4-fluoro	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	---
I-68	H	C(O)NH <sub>2</sub>	4-etoxi	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-etilo
I-69	Me	F	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-(2,2,2-trifluoroetililo)
I-70	H	F	---	C	---	---	3(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-(2,2,2-trifluoroetililo)
I-71	Me	C(O)NH <sub>2</sub>	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-(2,2,2-trifluoroetililo)
I-72	H	C(O)NH <sub>2</sub>	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-(2,2,2-trifluoroetililo)
I-73	Me	ciano	4-fluoro	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	---
I-74	H	F	4-metoxi	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-propilo
I-75	Me	C(O)NH <sub>2</sub>	4-metoxi	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-propilo
I-76	H	C(O)NH <sub>2</sub>	4-metoxi	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-propilo

TABLA 1

The chemical structure shows a 2,4-dihydropyrimidinopyrimidin-5(1H)-one core. Substituents include: R<sup>1</sup> on the nitrogen of the 2,4-dihydropyrimidin-5(1H)-one ring; R<sup>5</sup> at the 6-position of the same ring; an NH group at the 7-position; a pyrimidin-2-yl group at the 8-position; and an NH group at the 9-position. The pyrimidin-2-yl group has substituents R<sup>2</sup> at the 2-position and Q at the 4-position. The pyrimidin-2-yl group is further substituted at the 5-position with an X group, which is linked via an alkyl chain (alk) to a ring A. Ring A has a substituent R<sup>3</sup> at the q-position.

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A	(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
I-77	H	ciano	4-fluoro	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	---
I-78	Me	ciano	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-(2,2,2-trifluoroetilio)
I-79	H	ciano	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-(2,2,2-trifluoroetilio)
I-80	Me	ciano	4-metoxi	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-propilo
I-81	H	ciano	4-metoxi	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-propilo
I-82	H	F	4-difluorometoxi	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-etilo
I-83	H	C(O)NH <sub>2</sub>	4-difluorometoxi	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-etilo
I-84	H	ciano	4-difluorometoxi	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-etilo
I-85	H	ciano	---	C	---	---	3-(2H-tetrazol-5-ilo)	---
I-86	Me	F	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	1-isopropilo
I-87	H	F	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	1-isopropilo
I-88	Me	ciano	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	1-isopropilo
I-89	Me	F	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	1-ciclopropilo
I-90	H	F	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	1-ciclopropilo
I-91	Me	F	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	1-(2-fluoroetilio)
I-92	H	F	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	1-(2-fluoroetilio)

TABLA 1

The chemical structure shows a 6-membered ring with two nitrogen atoms and a carbonyl group. It is substituted with R<sup>1</sup> and R<sup>5</sup> on the ring, and an NH group. This ring is connected to a pyrimidine ring, which is further substituted with R<sup>2</sup><sub>p</sub> and an NH group. The pyrimidine ring is connected to a benzene ring, which is substituted with Q, X, and an alkyl chain (alk) ending in a group A with R<sup>3</sup><sub>q</sub> substituents.

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A	(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) I-93	H	F	4-metoxi	C	---	---	3-(1H-pirrol-1-ilo)	2,5-dimetilo
I-94	Me	ciano	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	1-ciclopropilo
I-95	H	ciano	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	1-ciclopropilo
I-96	Me	ciano	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	1-(2-fluoroetilo)
I-97	H	ciano	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	1-(2-fluoroetilo)
I-98	Me	F	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	4-etilmorfolina
I-99	H	F	---	C	---	---	3-(1 H-tetrazol-5-ilo)	4-etilmorfolina
(♦) I-100	Me	F	4-fluoro	C	---	---	3-(1H-pirrol-1-ilo)	2,5-dimetilo
(♦) I-101	H	F	4-fluoro	C	---	---	3-(1H-pirrol-1-ilo)	2,5-dimetilo
(♦) I-102	Me	F	4-ciano	C	---	---	3-(1H-pirrol-1-ilo)	2,5-dimetilo
(♦) I-103	Me	F	4-CO(O)NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C	---	---	3-(1H-pirrol-1-ilo)	2,5-dimetilo
(♦) I-104	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	---	piperidin-4-ilo	1-isopropilo
(♦) I-105	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	---	piperidin-4-ilo	1-isopropilo
(♦) I-106	H	F	3-difluorometoxi; 5-trifluorometilo	C	---	---	---	---

TABLA 1

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>1</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A	(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) I-107	Me	F	3-difluorometoxi; 5-trifluorometilo	C	---	---	---	---
(♦) I-108	H	F	3-difluorometoxi; 4-etoxi	C	---	---	---	---
(♦) I-109	Me	F	3-difluorometoxi; 4-etoxi	C	---	---	---	---
(♦) I-110	Me	F	3-metoxi; 5-acetamido	C	---	---	---	---
(♦) I-111	O°	F	3,5-di-etoxi	C	---	---	---	---
I-112	Me	F	4-hidroxi	N	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-metilo
I-113	Me	F	4-isopropoxi	N	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-metilo
I-114	H	F	4-isopropoxi	N	---	---	3-(1 H-tetrazol-1-ilo)	5-metilo
I-115	Me	F	4-isopropoxi	N	---	---	3-(1H-pirrol-1-ilo)	2,5-dimetilo
(♦) I-116	H	F	4-isopropoxi	N	---	---	3-(1H-pirrol-1-ilo)	2,5-dimetilo
(♦) I-117	Me	F	3-difluorometoxi; 4-etoxi	N	---	---	---	---

TABLA 1

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A	(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) I-118	H	F	3-difluorometoxi; 4-etoxi	N	---	---	---	---
(♦) I-119	Me	F	3-trifluorometilo	C	4-O	etileno	4-morfolina	---
(♦) I-120	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	4-morfolina	---
(♦) I-121	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	etileno	4-morfolina	---
(♦) I-122	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-morfolina	---
(♦) I-123	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	4-morfolina	---
(♦) I-124	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	pirrolidin-1-ilo	---
(♦) I-125	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	pirrolidin-1-ilo	---
(♦) I-126	Me	F	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-metilo
I-127	H	F	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-metilo
I-128	Me	-C(O)NH <sub>2</sub>	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-metilo
I-129	Me	ciano	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-metilo
I-130	H	ciano	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-metilo
I-131	Me	F	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-isopropilo
I-132	H	F	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-isopropilo

TABLA 1

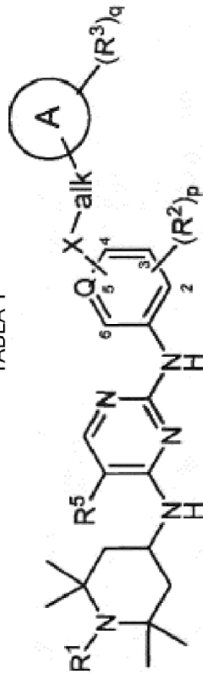
The chemical structure shows a pyrimidopyrimidinone core. The nitrogen at position 1 is substituted with R<sup>1</sup>. The nitrogen at position 4 is substituted with R<sup>5</sup>. The nitrogen at position 6 is substituted with a group (R<sup>2</sup>)<sub>p</sub>. The nitrogen at position 2 is substituted with a group X. The group X is further substituted with an alkyl chain (alk) which is terminated by a group A. The group A is enclosed in a circle and has a substituent (R<sup>3</sup>)<sub>q</sub>.

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A	(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
I-133	Me	-C(O)NH <sub>2</sub>	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-isopropilo
I-134	H	-C(O)NH <sub>2</sub>	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-isopropilo
I-135	Me	ciano	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-isopropilo
I-136	H	ciano	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-isopropilo
I-137	Me	F	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-ciclopropilo
I-138	H	F	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-ciclopropilo
I-139	Me	ciano	4-isopropoxi	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-ciclopropilo
I-140	H	ciano	4-isopropoxi;	N	---	---	3-1H-tetrazol-5-ilo	1-ciclopropilo
I-141	H	F	3-difluorometoxi	N	4-O	etileno	pirrolidin-1-ilo	2-oxo
I-142	Me	F	3-difluorometoxi	N	4-O	etileno	pirrolidin-1-ilo	---
I-143	H	F	3-difluorometoxi	N	4-O	etileno	pirrolidin-1-ilo	---
I-144	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	---	piperidin-4-ilo	1-(2,2,2-trifluoroetilo)
I-145	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	---	piperidin-4-ilo	1-(2,2,2-trifluoroetilo)
I-146	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	---	(R)-pirrolidin-3-ilo	1-isopropilo
I-147	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	---	(R)-pirrolidin-3-ilo	1-isopropilo
I-148	H	F	3-difluorometoxi	C	4-O	---	(S)-pirrolidin-3-ilo	1-isopropilo

(◆)  
(◆)  
(◆)  
(◆)  
(◆)  
(◆)  
(◆)  
(◆)



TABLA 1



Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A	(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) I-149	Me	F	3-difluorometoxi	C	4-O	---	(S)-pirrolidin-3-ilo	1-isopropilo
(♦) I-150	H	F	3-ciano	C	4-O	---	piperidin-4-ilo	1-isopropilo
(♦) I-151	Me	F	3-ciano	C	4-O	---	piperidin-4-ilo	1-isopropilo

Tabla 2  
TABLA 2

Comp.	R <sup>1</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	X	n	A
(♦)	Me	---	0	0	C(=O)	0	piperidin-1-ilo
(♦)	Me	---	0	0	C(=O)	0	4-morfolina
(♦)	H	---	0	0	C(=O)	0	piperidin-1-ilo
(♦)	H	---	0	0	C(=O)	0	4-morfolina
(♦)	Me	---	0	0	---	1	piperidin-1-ilo
(♦)	Me	---	0	0	---	1	4-morfolina
(♦)	H	---	0	0	---	1	piperidin-1-ilo
(♦)	H	---	0	0	---	1	4-morfolina
(♦)	H	3,3-dimetilo, 2-oxo	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F	0	---	0	---
(♦)	H	---	0	0	---	0	---

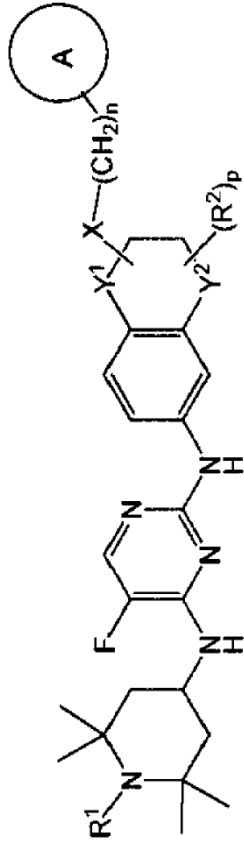


Table 3

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
III-1	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F		C	4-O	---	
III-2	H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F		C	4-O	---	
III-3	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
III-4	CH <sub>3</sub> CO-	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
III-5		CH <sub>3</sub> /H	CH <sub>3</sub> /H	F	---	C	---	---	

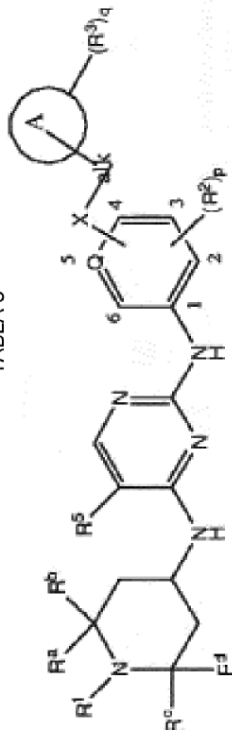


TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>2</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
III-6		CH <sub>3</sub> /H	CH <sub>3</sub> /H	F	4-CH <sub>3</sub>	C	---	---	
III-7		CH <sub>3</sub> /H	CH <sub>3</sub> /H	F	5-OCH <sub>3</sub>	C	---	---	
III-8		CH <sub>3</sub> /H	CH <sub>3</sub> /H	F	---	C	---	---	
III-9		CH <sub>3</sub> /H	CH <sub>3</sub> /H	F	---	C	---	---	

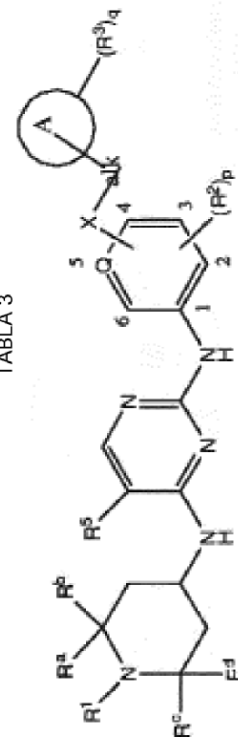
TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>9</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>9</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
III-10		CH <sub>3</sub> /H	CH <sub>3</sub> /H	F	---	C	---	---	
III-11		CH <sub>3</sub> /H	CH <sub>3</sub> /H	F	4-F	C	---	---	
◆ III-12	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-	FC	4-O	---	
◆ III-13	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
◆ III-14	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>d</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>		
◆ III-15	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---			
◆ III-16	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---			

TABLE 3



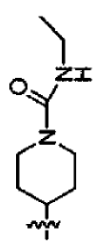
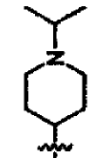
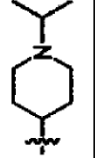
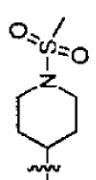
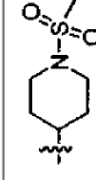
Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) III-17	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
(♦) III-18	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
(♦) III-19	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
(♦) III-20	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCHF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(♦) III-21	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCHF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-22	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-23	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-24	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
(◆) III-25	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
(◆) III-26	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	



TABLE 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-27	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-28	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-29	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
(◆) III-30	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
(◆) III-31	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
◆ III-32	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
◆ III-33	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
◆ III-34	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
◆ III-35	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
◆ III-36	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>9</sup> /R <sup>8</sup>	R <sup>7</sup> /R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-37	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-38	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-39	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-40	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-41	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	

TABLE 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> /R <sup>5</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-42	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-43	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-44	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-45	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-46	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O		

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-47	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O		
(◆) III-48	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O		
(◆) III-49	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O		
III-50	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-51	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	

TABLE 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>2</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) III-52	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(♦) III-53	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
(♦) III-54	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
(♦) III-55	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
(♦) III-56	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup> /R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup> /R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	(R <sup>12</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>13</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-57	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
(◆) III-58	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
(◆) III-59	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
(◆) III-60	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
(◆) III-61	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-NH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4-O(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C	---	---	---

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A(R <sup>9</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-62	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-NH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4-O(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	C	---	---	---
III-63	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	4-CH <sub>3</sub>	C	---	---	
III-64	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	4-CH <sub>3</sub>	C	---	---	
(◆) III-65	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-N(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4-O(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	C	---	---	---
(◆) III-66	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-N(CH <sub>3</sub> )(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4-O(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	C	---	---	---



TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
III-67	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	4-OCF <sub>2</sub> H	C	---	---	
III-68	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	
III-69	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	
III-70	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>3</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
III-71	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	
III-72	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	
III-73	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	
III-74	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>3</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sup>p</sup>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
III-75	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	
III-76	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	
III-77	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>5</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>5</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) III-78		CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
(♦) III-79		CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
(♦) III-80	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
(♦) III-81	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> /R <sup>6</sup>	R <sup>3</sup> /R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
III-82	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
III-83	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH/CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
III-84	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
III-85	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	

TABLE 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>2</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-86	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-87	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-88	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-89	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	

TABLE 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-90	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-91	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
(◆) III-92	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F, 5-F	C	4-O	---	
(◆) III-95	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-Cl	C	4-O	---	
(◆) III-96	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-Cl	C	4-O	---	

TABLE 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>5</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-97	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-Cl	C	4-O	---	
(◆) III-98	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-Cl	C	4-O	---	
(◆) III-99	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-100	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-101	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-CF <sub>3</sub>	C	4-O	---	



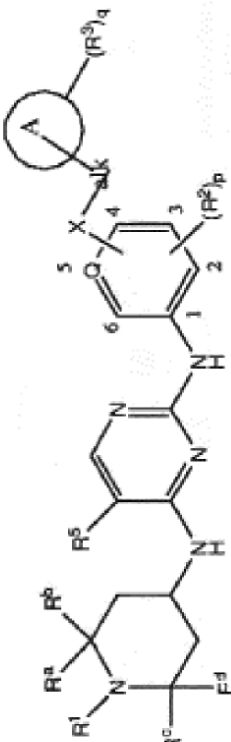
TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(♦) III-102	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-CF <sub>3</sub>	C	4-O	---	
(♦) III-103 (sal TFA)	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(♦) III-104 (sal TFA)	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(♦) III-105	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(♦) III-106	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>5</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-107	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-108	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCF <sub>2</sub> H	C	4-O	---	
(◆) III-109	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-F	C	4-O	---	
(◆) III-114	CD <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCHF <sub>2</sub>	C	4-O	---	
(◆) III-111	-CD <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-Cl	C	4-O	---	

TABLA 3



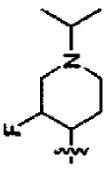
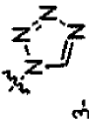
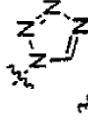
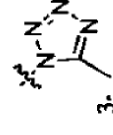

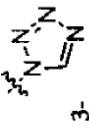
Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
(◆) III-112	-CD <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	3-OCHF <sub>2</sub>	C	4-O	---	
III-113	-CD <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	4-CH <sub>3</sub>	C	---	---	
III-114	-CD <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	
III-115	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	F	---	C	---	---	
III-116	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> /R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup> /R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	(R <sup>9</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>10</sup> ) <sub>q</sub>
III-117	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	---	
III-118	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	---	
III-119	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	---	
III-120	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	4F	C	---	---	
III-121	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	4F	C	---	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> /R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	(R <sup>7</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>9</sup> ) <sub>q</sub>
III-122	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	4-O(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C	---	---	
III-123	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	4-O(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C	---	---	
III-124	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	---	
III-125	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	---	
III-126	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>5</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
III-127	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	---	
III-128	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	4-F	C	---	---	
III-129	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	4-F	C	---	---	
III-130	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	4-Cl	C	---	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>7</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sup>p</sup>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
III-131	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	4-Cl	C	---	---	
III-132	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	5-CH <sub>3</sub>	C	---	---	
III-133	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	5-CH <sub>3</sub>	C	---	---	
III-134	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	5-Cl	C	---	---	
III-135	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	5-Cl	C	---	---	

TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> /R <sup>b</sup>	R <sup>3</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
III-136	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	4-F, 5-F	C	---	---	
III-137	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	4-F, 5-F	C	---	---	
III-138	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	5-F	C	---	---	
III-139	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	5-F	C	---	---	
III-140	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	5-CF <sub>3</sub>	C	---	---	



TABLA 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup> /R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup> /R <sup>c</sup>	R <sup>6</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>9</sup> ) <sub>q</sub>
III-141	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	5-CF <sub>3</sub>	C	---	---	
III-142	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	4-O(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 5-F	C	---	---	
III-143	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	5-CN	C	---	---	
III-144	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F	5-CN	C	---	---	
III-145	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	---	

TABLE 3

Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>7</sup> /R <sup>8</sup>	R <sup>7</sup> /R <sup>8</sup>	R <sup>5</sup>	(R <sup>2</sup> ) <sub>p</sub>	Q	X	alk	A/(R <sup>3</sup> ) <sub>q</sub>
III-146	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	--	
III-147	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	--	
III-148	-H	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub>	-F		C	---	--	

Los compuestos particulares de interés, y sales o solvatos o estereoisómeros de los mismos, incluyen los siguientes (donde los compuestos de referencia se indican con un rombo (♦)):

- 5 (♦) I-1: 5-fluoro-N2-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-2: 5-fluoro-N2-(3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-3: 5-fluoro-N2-(3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 10 (♦) I-4: N2-(4-(difluorometoxi)-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-5: N2-(4-(difluorometoxi)-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-6: N2-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-5-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 15 (♦) I-7: 5-fluoro-N2-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-8: N2-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-5-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 I-9: 5-fluoro-N2-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 20 I-10: 5-fluoro-N2-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 I-11: N4-(1-(ciclopropilmetil)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-5-fluoro-N2-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-12: N2-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-13: N2-(4-etoxi-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 25 (♦) I-14: N2-(4-etoxi-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-15: N2-(4-isopropiloxi-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 30 (♦) I-16: N2-(4-isopropiloxi-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-17: 4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-2-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-5-fluorofenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo  
 35 I-18: 4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-2-(4-fluoro-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo  
 (♦) I-19: N2-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 I-20: 5-fluoro-N2-(3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 40 I-21: 5-fluoro-N2-(3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-4-(trifluorometoxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-22: N2-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-23: N2-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-24: N2-(4-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 45 (♦) I-25: N2-(4-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-26: N2-(4-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-27: N2-(4-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 50 (♦) I-28: N2-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-29: N2-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 55 (♦) I-30: 1-(2-(4-(4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(difluorometoxi)fenoxi)etil)pirrolidin-2-ona  
 (♦) I-31: 1-(2-(4-(4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(difluorometoxi)fenoxi)etil)pirrolidin-2-ona  
 (♦) I-32: N2-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 60 (♦) I-33: N2-(3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) I-34: 4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-2-(4-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-3-(difluorometoxi)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo  
 65 (♦) I-35: N2-(3-(3-(1H-pirrol-1-il)propoxi)-5-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

- (♦) I-36: N2-(3-(3-(1H-pirrol-1-il)propoxi)-5-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-37: 1-(2-(3-(4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluorofenoxi)etil)pirrolidin-2-ona
- 5 (♦) I-38: 1-(2-(3-(4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-5-fluorofenoxi)etil)pirrolidin-2-ona
- (♦) I-39: N2-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-5-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 10 (♦) I-40: N2-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-5-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-41: N2-(4-(3-(1H-pirrol-1-il)propoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-42: N2-(4-(3-(1H-pirrol-1-il)propoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 15 (♦) I-43: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(piridin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-44: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 20 (♦) I-45: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-46: N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-47: N2-(4-(3-morfolinopropoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 25 (♦) I-48: N2-(4-(3-morfolinopropoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-49: N2-(3-(3-(1H-pirrol-1-il)propoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-50: 1-(2-(4-(4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(difluorometoxi)fenoxi)etil)imidazolidin-2-ona
- 30 (♦) I-51: 1-(2-(4-(4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(difluorometoxi)fenoxi)etil)imidazolidin-2-ona
- (♦) I-52: 4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-2-(3-(difluorometoxi)-4-(piridin-3-iloxi)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo
- 35 (♦) I-53: 4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-2-(3-(difluorometoxi)-4-(piridin-4-iloxi)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo
- (♦) I-54: 4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-2-(4-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoxi)-3-(difluorometoxi)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo
- (♦) I-55: 4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-2-(4-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)-3-(difluorometoxi)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo
- 40 (♦) I-56: 1-(2-(4-(4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)pirrolidin-2-ona
- (♦) I-57: 1-(2-(4-(4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)pirrolidin-2-ona
- 45 (♦) I-58: 4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-2-(3-(difluorometoxi)-4-(piridin-4-iloxi)fenilamino)pirimidin-5-carbonitrilo
- (♦) I-59: 5-fluoro-N2-(3-(trifluorometil)-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-60: N2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 50 (♦) I-61: 5-fluoro-N2-(3-(trifluorometil)-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-62: 5-fluoro-N2-(3-(trifluorometil)-4-(piridin-4-iloxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 55 (♦) I-63: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-64: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-65: N2-(4-(2-morfolinoetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 60 (♦) I-66: N2-(4-(3-morfolinopropoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- I-67: 5-aminocarbonil-N2-[4-fluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 65

- I-68: 5-aminocarbonil-N2-[4-etoxi-3-(5-etil-1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-69: 5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-N2-{3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1H-tetrazol-1-il}fenil-2,4-pirimidinadiamina
- 5 I-70: 5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-N2-{3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1H-tetrazol-1-il}fenil-2,4-pirimidinadiamina
- I-71: 5-aminocarbonil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-N2-{3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1H-tetrazol-1-il} fenil-2,4-pirimidinadiamina
- 10 I-72: 5-aminocarbonil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-N2-{3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1H-tetrazol-1-il}fenil-2,4-pirimidinadiamina
- I-73: 5-ciano-N2-[4-fluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-74: 5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(5-propil-1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 15 I-75: 5-aminocarbonil-N2-[4-metoxi-3-(5-propil-1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-76: 5-aminocarbonil-N2-[4-metoxi-3-(5-propil-1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-77: 5-ciano-N2-[4-fluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 20 I-78: 5-ciano-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-N2-{3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1H-tetrazol-1-il}fenil-2,4-pirimidinadiamina
- I-79: 5-ciano-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-N2-{3-[5-(2,2,2-trifluoroetil)tio]-1H-tetrazol-1-il}fenil-2,4-pirimidinadiamina
- I-80: 5-ciano-N2-[4-metoxi-3-(5-propil-1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 25 I-81: 5-ciano-N2-[4-metoxi-3-(5-propil-1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-82: N2-[4-difluorometoxi-3-(5-etil-1H-tetrazol-1-il)]fenil-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-83: 5-aminocarbonil-N2-[4-difluorometoxi-3-(5-etil-1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 30 I-84: 5-ciano-N2-[4-difluorometoxi-3-(5-etil-1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-85: 5-Ciano-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-N2-{3-(tetrazol-5-il)}fenil-2,4-pirimidinadiamina
- I-86: 5-Fluoro-N2-{3-[1-N-isopropil-(tetrazol-5-il)]}fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 35 I-87: 5-Fluoro-N2-{3-[1-N-isopropil-(tetrazol-5-il)]}fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-88: 5-Ciano-N2-{3-[1-N-isopropil-(tetrazol-5-il)]}fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-89: N2-{3-[1-N-Ciclopropil-(tetrazol-5-il)]}fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 40 I-90: N2-{3-[1-N-Ciclopropil-(tetrazol-5-il)]}fenil-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-91: N2-{3-[1-N-(2-Fluoroetil)-(tetrazol-5-il)]}fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-92: N2-{3-[1-N-(2-Fluoroetil)-(tetrazol-5-il)]}fenil-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 45 (♦) I-93: N2-[3-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi]fenil-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-94: 5-Ciano-N2-{3-[1-N-ciclopropil-(tetrazol-5-il)]}fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-95: 5-Ciano-N2-{3-[1-N-ciclopropil-(tetrazol-5-il)]}fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 50 I-96: 5-Ciano-N2-{3-[1-N-(2-fluoroetil)-(tetrazol-5-il)]}fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-97: 5-Ciano-N2-{3-[1-N-(2-fluoroetil)-(tetrazol-5-il)]}fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-98: 5-Fluoro-N2-{3-[1-N-(2-morfolinoetil)-(tetrazol-5-il)]}fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 55 I-99: 5-Fluoro-N2-{3-[1-N-(2-morfolinoetil)-(tetrazol-5-il)]}fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- (♦) I-100: N2-[3-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-4-fluoro]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- (♦) I-101: N2-[3-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-4-fluoro]fenil-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 60 (♦) I-102: N2-[4-Ciano-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- (♦) I-103: N2-[3-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-4-(isopropilaminocarboxiloxi)]fenil-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- 65 (♦) I-104: N2-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

- (♦) I-105: N2-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-106: N2-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 5 (♦) I-107: N2-(3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-108: N2-(3-(difluorometoxi)-4-etoxifenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-109: N2-(3-(difluorometoxi)-4-etoxifenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 10 (♦) I-110: N2-(3-Acetilamino-5-metoxifenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- (♦) I-111: N2-(3,5-Dimetoxifenil)-5-fluoro-N4-(1-N-óxido-2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-112: 5-(4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piridin-2-ol
- I-113: 5-fluoro-N2-(6-isopropoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piridin-3-il)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 15 I-114: 5-fluoro-N2-(6-isopropoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piridin-3-il)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-115: 5-fluoro-N2-(6-isopropoxi-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-116: 5-fluoro-N2-(6-isopropoxi-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 20 (♦) I-117: N2-(5-(difluorometoxi)-6-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-118: N2-(5-(difluorometoxi)-6-etoxipiridin-3-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 25 (♦) I-119: N2-(4-(2-morfolinoetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-120: N2-(4-(2-morfolinoetoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-121: N2-(4-(2-morfolinoetoxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 30 (♦) I-122: N2-(4-(2-metil-1-morfolinopropan-2-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-123: N2-(4-(2-metil-1-morfolinopropan-2-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 35 (♦) I-124: N2-(4-(2-metil-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-125: 5-aminocarbonil-N2-[4-fluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- I-126: 5-fluoro-N2-(6-isopropoxi-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 40 I-127: 5-fluoro-N2-(6-isopropoxi-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- I-128: 2-(6-isopropoxi-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-ilamino)-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida
- 45 I-129: 2-(6-isopropoxi-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-ilamino)-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo
- I-130: 2-(6-isopropoxi-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-ilamino)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo
- 50 I-131: 5-fluoro-N2-(6-isopropoxi-5-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- I-132: 5-fluoro-N2-(6-isopropoxi-5-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- I-133: 2-(6-isopropoxi-5-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-ilamina)-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida
- 55 I-134: 2-(6-isopropoxi-5-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-ilamino)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida
- I-135: 2-(6-isopropoxi-5-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-ilamino)-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo
- 60 I-136: 2-(6-isopropoxi-5-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-ilamino)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo
- I-137: N2-(5-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-6-isopropoxipiridin-3-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- I-138: N2-(5-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-6-isopropoxipiridin-3-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 65 I-139: 2-(5-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-6-isopropoxipiridin-3-ilamino)-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo

- I-140: 2-(5-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)-6-isopropoxipiridin-3-ilamino)-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo
- (♦) I-141: 1-(2-(3-(difluorometoxi)-5-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona
- 5 (♦) I-142: N2-(5-(difluorometoxi)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-143: N2-(5-(difluorometoxi)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 10 (♦) I-144: N2-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-145: N2-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-146: N2-(4-((R)-1-isopropilpirrolidin-3-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 15 (♦) I-147: N2-(4-((R)-1-isopropilpirrolidin-3-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-148: N2-(4-((S)-1-isopropilpirrolidin-3-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 20 (♦) I-149: N2-(4-((S)-1-isopropilpirrolidin-3-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) I-150: 2-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-5-(4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo
- (♦) I-151: 2-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-5-(4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo
- 25 (♦) II-1: (6-(4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)(piperidin-1-il)metanona
- (♦) II-2: (6-(4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)(morfolino)metanona
- 30 (♦) II-3: (6-(4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)(piperidin-1-il)metanona
- (♦) II-4: (6-(4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)(morfolino)metanona
- (♦) II-5: 5-fluoro-N2-(2,3-dihidro-2-((piperidin-1-il)metil)benzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 35 (♦) II-6: 5-fluoro-N2-(2,3-dihidro-2-(morfolinometil)benzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) II-7: 5-fluoro-N2-(2,3-dihidro-2-((piperidin-1-il)metil)benzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) II-8: 5-fluoro-N2-(2,3-dihidro-2-(morfolinometil)benzo[b][1,4]dioxin-6-il)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 40 (♦) II-9: N2-[2,2-Dimetil-4-(2-fluoroetil)-1,4-benzoxazin-3-ona-7-il]-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina
- (♦) II-10: N2-(3,4-Etilendioxi)fenil-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina

45 o un solvato, profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos particulares de interés, y sales o solvatos o estereoisómeros de los mismos, incluyen:

- III-1: 5-fluoro-N2-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 50 III-2: 5-fluoro-N2-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-3: N2-(3-(Difluorometoxi)-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 55 (♦) III-4: 1-(4-(2-(3-(Difluorometoxi)-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)etanona
- III-5: N<sup>2</sup>-(3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N<sup>4</sup>-(1-ciclopropil-2,6-dimetilpiperidin-4-il)-5-fluoropirimidin-2,4-diamina
- 60 III-6: N<sup>4</sup>-(1-ciclopropil-2,6-dimetilpiperidin-4-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(4-metil-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina
- III-7: N<sup>4</sup>-(1-ciclopropil-2,6-dimetilpiperidin-4-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(3-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina
- III-8: N<sup>4</sup>-(1-ciclopropil-2,6-dimetilpiperidin-4-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina
- III-9: N<sup>4</sup>-(1-ciclopropil-2,6-dimetilpiperidin-4-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(3-(5-(2,2,2-trifluoroetil)1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina
- 65 III-10: N<sup>4</sup>-(1-ciclopropil-2,6-dimetilpiperidin-4-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(3-(5-(metiltio)-1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina

- III-11: N<sup>4</sup>-(1-ciclopropil-2,6-dimetilpiperidin-4-il)-5-fluoro-N<sup>2</sup>-(4-fluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-12: 1-(4-(2-fluoro-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-il-amino)fenoksi)piperidin-1-il)etanona  
 5 (♦) III-13: 1-(4-(2-fluoro-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoksi)piperidin-1-il)etanona  
 (♦) III-14: 5-fluoro-N<sup>2</sup>-(3-fluoro-4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-iloksi)fenil)-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-15: 5-fluoro-N<sup>2</sup>-(3-fluoro-4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-iloksi)fenil)-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 10 (♦) III-16: N-etil-4-(2-fluoro-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilanuno)pirimidin-2-ilamino)fenoksi)piperidin-1-carboxamida  
 (♦) III-17: N-etil-4-(2-fluoro-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoksi)piperidin-1-carboxamida  
 15 (♦) III-18: N<sup>2</sup>-(3-(difluorometoxi)-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloksi)fenil)-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-19: 5-fluoro-N<sup>2</sup>-(3-fluoro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloksi)fenil)-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-20: N<sup>2</sup>-(3-(difluorometoxi)-4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-iloksi)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 20 (♦) III-21: N<sup>2</sup>-(3-(difluorometoxi)-4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-iloksi)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-22: N<sup>2</sup>-(3-(difluorometoxi)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloksi)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-23: N<sup>2</sup>-(3-(difluorometoxi)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloksi)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 25 (♦) III-24: 5-fluoro-N<sup>2</sup>-(3-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloksi)fenil)-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-25: N<sup>2</sup>-(3,5-difluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloksi)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 30 (♦) III-26: N<sup>2</sup>-(3,5-difluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloksi)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-27: N<sup>2</sup>-(3-(difluorometoxi)-4-(piperidin-4-iloksi)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 35 (♦) III-28: N<sup>2</sup>-(3-(difluorometoxi)-4-(piperidin-4-iloksi)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-29: N<sup>2</sup>-[4-(1,1-Dioxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-4-iloksi)-3-fluoro-fenil]-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-30: N<sup>2</sup>-[4-(1,1-Dioxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-4-iloksi)-3-fluoro-fenil]-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 40 (♦) III-31: N<sup>2</sup>-[3-Difluorometoxi-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-4-iloksi)-fenil]-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-32: N<sup>2</sup>-[3-Difluorometoxi-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-4-iloksi)-fenil]-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-33: 2-(4-(2-Fluoro-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoksi)piperidin-1-il)acetamida  
 45 (♦) III-34: 2-(4-(2-Fluoro-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoksi)piperidin-1-il)acetamida  
 (♦) III-35: 2-(4-(2-(Difluorometoxi)-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoksi)piperidin-1-il)acetamida  
 50 (♦) III-36: 2-(4-(2-(Difluorometoxi)-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoksi)piperidin-1-il)acetamida  
 (♦) III-37: 2-(4-(2-(Difluorometoxi)-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoksi)piperidin-1-il)etanol  
 (♦) III-38: 2-(4-(2-(Difluorometoxi)-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoksi)piperidin-1-il)etanol  
 55 (♦) III-39: N<sup>2</sup>-(3-(Difluorometoxi)-4-(1-isopropilazetid-3-iloksi)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-40: N<sup>2</sup>-(3-(difluorometoxi)-4-(1-isopropilazepan-4-iloksi)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 60 (♦) III-41: N<sup>2</sup>-(3-(difluorometoxi)-4-(1-isopropilazepan-4-iloksi)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 (♦) III-42: 1-(4-(2-(difluorometoxi)-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoksi)azepan-1-il)etanona  
 (♦) III-43: 1-(4-(2-(difluorometoxi)-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoksi)azepan-1-il)etanona  
 65



- (♦) III-44: 1-(4-(2-(difluorometoxi)-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)piperidin-1-il)etanona
- (♦) III-45: 1-(4-(2-(difluorometoxi)-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)piperidin-1-il)etanona
- 5 (♦) III-46: 5-fluoro-N2-(3-fluoro-4-(2-metil-4-(pirrolidin-1-il)butan-2-iloxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-47: 5-fluoro-N2-(3-fluoro-4-(2-metil-4-(pirrolidin-1-il)butan-2-iloxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 10 (♦) III-48: N2-(3,5-difluoro-4-(2-metil-4-(pirrolidin-1-il)butan-2-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-49: N2-(3,5-difluoro-4-(2-metil-4-(pirrolidin-1-il)butan-2-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-50: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 15 (♦) III-51: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-52: N2-(4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 20 (♦) III-53: N2-(4-(1-(2-(benciloxi)etil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-54: N2-(4-(1-(2-(benciloxi)etil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-55: N2-(4-(1-(2-(benciloxi)etil)piperidin-4-iloxi)-3,5-difluorofenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 25 (♦) III-56: N2-(4-(1-(2-(benciloxi)etil)piperidin-4-iloxi)-3,5-difluorofenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-57: 2-(4-(2-fluoro-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)piperidin-1-il)etanol
- (♦) III-58: 2-(4-(2-fluoro-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)piperidin-1-il)etanol
- 30 (♦) III-59: 2-(4-(2,6-difluoro-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)piperidin-1-il)etanol
- (♦) III-60: 2-(4-(2,6-difluoro-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)piperidin-1-il)etanol
- 35 (♦) III-61: 5-fluoro-N2-(4-isopropoxi-3-(isopropilamino)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-62: 5-fluoro-N2-(4-isopropoxi-3-(isopropilamino)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 40 III-63: 5-fluoro-N2-(4-metil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-64: 5-fluoro-N2-(4-metil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-65: 5-fluoro-N2-(4-isopropoxi-3-(isopropil(metil)amino)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 45 (♦) III-66: 5-fluoro-N2-(4-isopropoxi-3-(isopropil(metil)amino)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-67: N2-(4-(difluorometoxi)-3-(5-etil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 50 III-68: N2-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-69: N2-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-70: 5-fluoro-N2-(3-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 55 III-71: 5-fluoro-N2-(3-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-72: N2-(3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-73: N2-(3-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-74: 5-fluoro-N2-(3-(1-(2-fluoroetil)-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 60 III-75: 5-fluoro-N2-(3-(1-(2-fluoroetil)-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-76: 5-fluoro-N2-(3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-77: 5-fluoro-N2-(3-(1-(2-morfolinoetil)-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 65

- (♦) III-78: N2-(3,5-difluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-79: N2-(3,5-difluoro-4-(1-(metilsulfonil)azepan-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 5 (♦) III-80: N2-(3,5-difluoro-4-(1-(metilsulfonil)azepan-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-81: 1-(4-(2,6-difluoro-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)azepan-1-il)etanona
- 10 (♦) III-82: 1-(4-(2,6-difluoro-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)azepan-1-il)etanona
- (♦) III-83: 4-(2,6-difluoro-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)-N-etilazepano-1-carboxamida
- (♦) III-84: N2-(3,5-difluoro-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 15 (♦) III-85: 4-(2,6-difluoro-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)-N-etilazepano-1-carboxamida
- (♦) III-86: 4-(2-(difluorometoxi)-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)-N-etilpiperidin-1-carboxamida
- 20 (♦) III-87: 4-(2-(difluorometoxi)-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)-N-etilazepano-1-carboxamida
- (♦) III-88: 4-(2-(difluorometoxi)-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)-N-etilazepano-1-carboxamida
- (♦) III-89: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(1-(metilsulfonil)azepan-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 25 (♦) III-90: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(1-(metilsulfonil)azepan-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-91: 1-(4-(2,6-difluoro-4-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)piperidin-1-il)etanona
- 30 (♦) III-92: 1-(4-(2,6-difluoro-4-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)fenoxi)piperidin-1-il)etanona
- (♦) III-95: N2-(3-cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-96: N2-(3-cloro-4-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 35 (♦) III-97: N2-(3-cloro-4-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-98: N2-(3-cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 40 (♦) III-99: (S)-N2-(3-(difluorometoxi)-4-(tetrahidrofurano-3-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-100: (S)-N2-(3-(difluorometoxi)-4-(tetrahidrofurano-3-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 45 (♦) III-101: 5-fluoro-N2-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) II I-102: 5-fluoro-N2-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) II I-103: Sal trifluoroaceto de N2-(3-(difluorometoxi)-4-(3-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 50 (♦) III-104: Sal trifluoroaceto de N2-(3-(difluorometoxi)-4-(3-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-105: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(3-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-106: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(3-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 55 (♦) III-107: N2-(4-(3,3-difluoro-1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-108: N2-(4-(3,3-difluoro-1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 60 (♦) III-109: 5-fluoro-N2-(3-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-110: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1-trideuterometil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- (♦) III-111: N2-(3-cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1-trideuterometil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 65 (♦) III-112: N2-(3-(difluorometoxi)-4-(3-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1-trideuterometil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

- III-113: 5-fluoro-N2-(4-metil-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-(1-trideuterometil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-114: 5-fluoro-N2-(3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-(1-trideuterometil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 5 III-115: 5-fluoro-N2-(3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-(1-trideuterometil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-116: N<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-5-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-117: N<sup>2</sup>-(3-ciclopropil-5-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 10 III-118: N<sup>2</sup>-(4-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-119: N2-(4-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-120: 5-fluoro-N2-(4-fluoro-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 15 III-121: 5-fluoro-N2-(4-fluoro-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-122: 5-fluoro-N2-(4-isopropoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 20 III-123: 5-fluoro-N2-(4-isopropoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-124: 5-fluoro-N2-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-125: 5-fluoro-N2-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 25 II I-126: 5-fluoro-N2-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-127: 5-fluoro-N2-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-128: 5-fluoro-N2-(4-fluoro-3-(1-(2-metoxietil)-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 30 III-129: 5-fluoro-N2-(4-fluoro-3-(1-(2-metoxietil)-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-130: N2-(4-cloro-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 35 III-131: N2-(4-cloro-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-132: 5-fluoro-N2-(3-metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 40 III-133: 5-fluoro-N2-(3-metil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-134: N2-(3-cloro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-135: N2-(3-cloro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 45 III-136: N2-(3,4-difluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-137: N2-(3,4-difluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 50 III-138: 5-fluoro-N2-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-139: 5-fluoro-N2-(3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-140: 5-fluoro-N2-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 55 III-141: 5-fluoro-N2-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- III-142: 5-fluoro-N2-(3-fluoro-4-isopropoxi-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 60 II I-143: 3-(5-fluoro-4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)benzonitrilo
- III-144: 3-(5-fluoro-4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)benzonitrilo
- III-145: 5-fluoro-N2-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina
- 65 III-146: 5-fluoro-N2-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-5-(oxetan-3-iloxi)fenil)-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

III-147: N2-(3-ciclopropil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina  
 III-148: N2-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

5

o un solvato, profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos particulares de interés, y sales o solvatos o estereoisómeros de los mismos, incluyen:

- 10 I-67: 5-aminocarbonil-N2-[4-fluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina  
 I-68: 5-aminocarbonil-N2-[4-etoxi-3-(5-etil-1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina  
 15 I-74: 5-fluoro-N2-[4-metoxi-3-(5-propil-1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina  
 I-77: 5-ciano-N2-[4-fluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)]fenil-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina  
 (♦) I-93: N2-[3-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi]fenil-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina  
 20 (♦) I-111: N2-(3,5-Dimetoxifenil)-5-fluoro-N4-(1-N-óxido-2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina  
 (♦) II-9: N2-[2,2-Dimetil-4-(2-fluoroetil)-1,4-benzoxazin-3-ona-7-il]-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina  
 (♦) II-10: N2-(3,4-Etilendioxi)fenil-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiamina

25 o un solvato, profármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados con isótopos donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, los compuestos pueden estar hidratados o solvatados. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y pretende estar dentro del alcance de la presente divulgación.

35 La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas I-XIII o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Un compuesto desvelado se puede administrar en solitario, como el único agente farmacéutico activo, o en combinación con uno o más compuestos adicionales de fórmulas I-XIII o junto con otros agentes. Cuando se administra como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran simultáneamente o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden administrar juntos como una composición única que combina dos o más agentes terapéuticos. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento que contienen un compuesto de las fórmulas I-XIII contienen opcionalmente otros agentes terapéuticos. Por consiguiente, ciertas realizaciones se dirigen a dicha composición farmacéutica, en la que la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente seleccionado como es conocido por los expertos en la técnica.

50 Los compuestos en cuestión pueden inhibir una actividad de proteína cinasa C. Por consiguiente, los compuestos son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que está mediado a través de la actividad de una actividad de PKC en un sujeto. Además, los compuestos son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que está asociado con la activación de linfocitos T en un sujeto.

55 La presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto un compuesto de las fórmulas I-XIII, o una sal o solvato o estereoisómero del mismo.

60 La presente divulgación también proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto un compuesto de las fórmulas I-XIII, o una sal o solvato o estereoisómero del mismo.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno ocular que implica eventos inflamatorios y/o neovasculares.

65 La presente divulgación también proporciona un método para tratar enfermedades o afecciones de interés, incluyendo, pero sin limitación, aterosclerosis, oclusión vascular debido a una lesión vascular, angioplastia,

reestenosis, obesidad, síndrome X, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del SNC, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa, sida, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesión por isquemia/reperfusión, infarto de miocardio, ictus, isquemia gotosa, insuficiencia renal, choque hemorrágico, y choque traumático, y lesión cerebral traumática.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar enfermedades o afecciones de interés, incluyendo, pero sin limitación, enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos mediados por linfocitos T o enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, artrosis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con la misma, rechazo de trasplante, enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades mediadas inmunológicamente, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis de contacto irritante y dermatitis eczematosas adicionales, dermatitis seborreica, enfermedades oculares inflamatorias, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre, y alergias.

Los compuestos en cuestión se pueden usar para tratar un trastorno proliferativo celular. La presente divulgación también proporciona un método para tratar enfermedades o afecciones de interés, incluyendo, pero sin limitación, neoplasia hematopoyética, neoplasia linfoide, neoplasia de linfocitos T, leucemia T-linfoblástica, neoplasia de linfocitos B, leucemia B-linfoblástica, linfoma de Burkitt, neoplasia mieloides. enfermedad mieloproliferativa, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad mielodisplásica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome mielodisplásico, y leucemia mieloides aguda.

Dado que los compuestos en cuestión poseen propiedades inhibitorias de PKC, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación. Por consiguiente, la divulgación también proporciona un método para usar un compuesto de fórmulas I-XIII o una sal o solvato o estereoisómero del mismo, como una herramienta de investigación para estudiar un sistema o muestra biológica, o para descubrir nuevos compuestos químicos que tienen propiedades inhibitorias de PKC.

Las realizaciones también se dirigen a procesos y nuevos intermedios útiles para preparar compuestos de fórmulas I-XIII o una sal o solvato o estereoisómero de los mismos.

En una realización, el proceso anterior comprende además la etapa de formar una sal de un compuesto de fórmulas I-XIII. Las realizaciones se dirigen a los otros procesos descritos en el presente documento; y al producto preparado por cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

Las realizaciones se dirigen también a un compuesto de fórmulas I-XIII o una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para su uso en terapia o como un medicamento.

Además, las realizaciones están dirigidas al uso de un compuesto de fórmulas I-XIII o una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para la fabricación de un medicamento; especialmente para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la proteína cinasa C (PKC). Las realizaciones están dirigidas también al uso de un compuesto de fórmulas I-XIII o una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediada o sostenida a través de la actividad de actividad de PKC. Las realizaciones están dirigidas también al uso de un compuesto de fórmulas I-XIII o una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la activación de linfocitos T. Las enfermedades o afecciones de interés incluyen, pero sin limitación, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunológico, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad o trastorno ocular que implica eventos inflamatorios y/o neovasculares, rechazo de trasplante de órgano y médula ósea. inflamación aguda o crónica, alergias, dermatitis de contacto, psoriasis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de injerto contra hospedador, y lupus eritematoso.

Las realizaciones están dirigidas también al uso de un compuesto de fórmulas I-XIII o una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular. Las enfermedades o afecciones de interés incluyen, pero sin limitación, neoplasia hematopoyética, neoplasia linfoide, neoplasia de linfocitos T, leucemia T-linfoblástica, neoplasia de linfocitos B, leucemia B-linfoblástica, linfoma de Burkitt, neoplasia mieloides. enfermedad mieloproliferativa, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad mielodisplásica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloides aguda.

## Procedimientos sintéticos generales

Están disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas de síntesis química comúnmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos desvelados (véase, por ejemplo, Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, Cuarta Edición, Nueva York: Longman, 1978).

Los compuestos como se describen en el presente documento se pueden purificar por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, tales como HPLC, cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Puede utilizarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo fases normales e inversas, así como resinas iónicas. Más típicamente, los compuestos desvelados se purifican a través de cromatografía sobre gel de sílice y/o alúmina. Véase, por ejemplo, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2ª Edición, ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley y Sons, 1979; and *Thin Layer Chromatography*, ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajo estándar, tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4ª Edición, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos en cuestión se pueden sintetizar a través de una diversidad de rutas sintéticas diferentes usando materiales de partida comercialmente disponibles y/o materiales de partida preparados por métodos sintéticos convencionales. Los métodos ejemplares adecuados que se pueden adaptar rutinariamente para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidinodiamina y profármacos descritos en la presente se encuentran en la Patente de Estados Unidos N.º 5.958.935. Los ejemplos específicos que describen la síntesis de numerosos compuestos de 2,4-pirimidinodiamina y profármacos, así como intermedios, por lo tanto, se describen en la publicación US N.º US2004/0029902A1. Los métodos ejemplares adecuados que pueden usarse rutinariamente y/o adaptarse para sintetizar compuestos activos de 2,4-pirimidinodiamina también se pueden encontrar en el documento WO 03/063794, solicitud de Estados Unidos n.º de serie 10/631.029, presentada el 29 de julio de 2003, WO2004/014382, publicación de Estados Unidos n.º 2005-0234049 A1, y WO005/016893. Todos los compuestos descritos en el presente documento (incluyendo profármacos) se pueden preparar mediante la adaptación rutinaria de estos métodos.

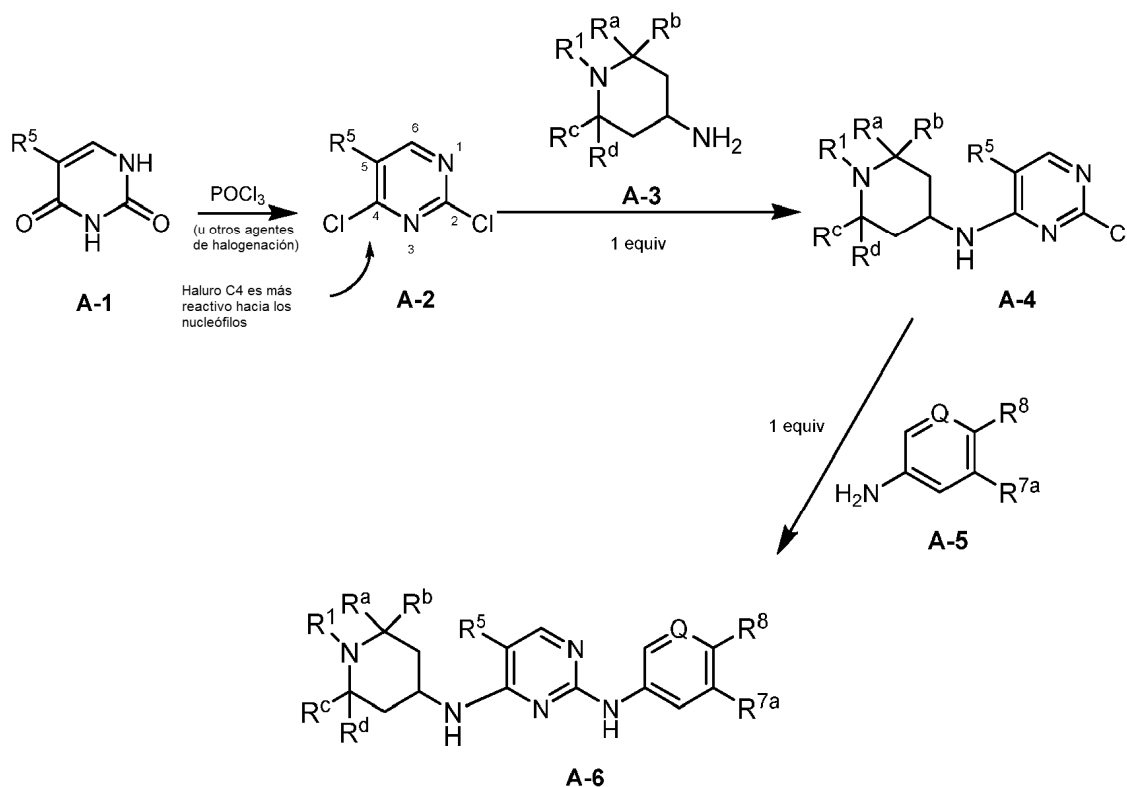
A continuación se describen métodos sintéticos ejemplares para las pirimidinodiaminas 2,4-sustituidas descritas en el presente documento. Los expertos en la técnica también serán capaces de adaptar fácilmente estos métodos para la síntesis de pirimidinodiaminas 2,4-sustituidas específicas como se describe en el presente documento.

En los esquemas a continuación se describe una diversidad de rutas sintéticas ejemplares que pueden usarse para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidinodiamina descritos en el presente documento. Estos métodos pueden adaptarse de manera rutinaria para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidinodiamina y los profármacos descritos en el presente documento.

*Síntesis de Fórmulas I-V*

En una determinada realización, los compuestos pueden sintetizarse a partir de uracilos sustituidos o sin sustituir tal como se ilustra en el Esquema 1, a continuación:

## Esquema 1



En el Esquema 1,  $R^1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^{7a}$ , y  $Q$  son como se ha expuesto anteriormente en el presente documento.

5

De acuerdo con el Esquema 1, el uracilo A-1 se deshalogena en las posiciones 2 y 4 usando un agente halogenante deshidratante estándar tal como  $\text{POCl}_3$  (oxicloruro de fósforo) (u otro agente halogenante estándar) bajo condiciones estándar para producir 2, 4-dicloropirimidina A-2. Dependiendo de los sustituyentes en la pirimidinodiamina A-2, el cloruro en la posición C4 es más reactivo hacia los nucleófilos que el cloruro en la posición C2. Esta reactividad diferencial se puede aprovechar reaccionar en primer lugar la 2,4-dicloropirimidina A-2 con un equivalente de la amina A-3, produciendo 4N-sustituida-2-cloro-4-pirimidinaamina A-4, seguido de amina A-5 para producir un derivado de 2,4-pirimidinadiamina A-6.

10

Típicamente, el haluro C4 es más reactivo hacia los nucleófilos, como se ilustra en el esquema. Sin embargo, como se reconocerá por los expertos en la técnica, la identidad del sustituyente puede alterar esta reactividad. Por ejemplo, cuando el sustituyente es trifluorometilo, se obtiene una mezcla 50:50 de 4N-sustituida-4-pirimidinamina A-4 y la 2N-sustituida-2-pirimidinamina correspondiente. La regioselectividad de la reacción también puede controlarse ajustando el disolvente y otras condiciones sintéticas (tal como la temperatura), como se conoce bien en la técnica.

15

En una determinada realización, para acoplar compuestos con un grupo saliente electrófilo, tal como haluros o pseudohaluros, y compuestos con un grupo amino, se puede usar una sustitución aromática nucleófila. Por ejemplo, un sustituyente halógeno en el Compuesto A-2 y el grupo amino en el Compuesto A-3 pueden reaccionar. Además, por ejemplo, un sustituyente halógeno en el Compuesto A-4 y el grupo amino en el Compuesto A-5 pueden reaccionar. Las condiciones para la sustitución aromática nucleófila incluyen los compuestos que reaccionan en un disolvente aprótico polar o un disolvente prótico polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes (tales como isopropanol, metanol, etanol), ácido fórmico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dioxano y tetrahydrofurano. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o puede calentarse.

20

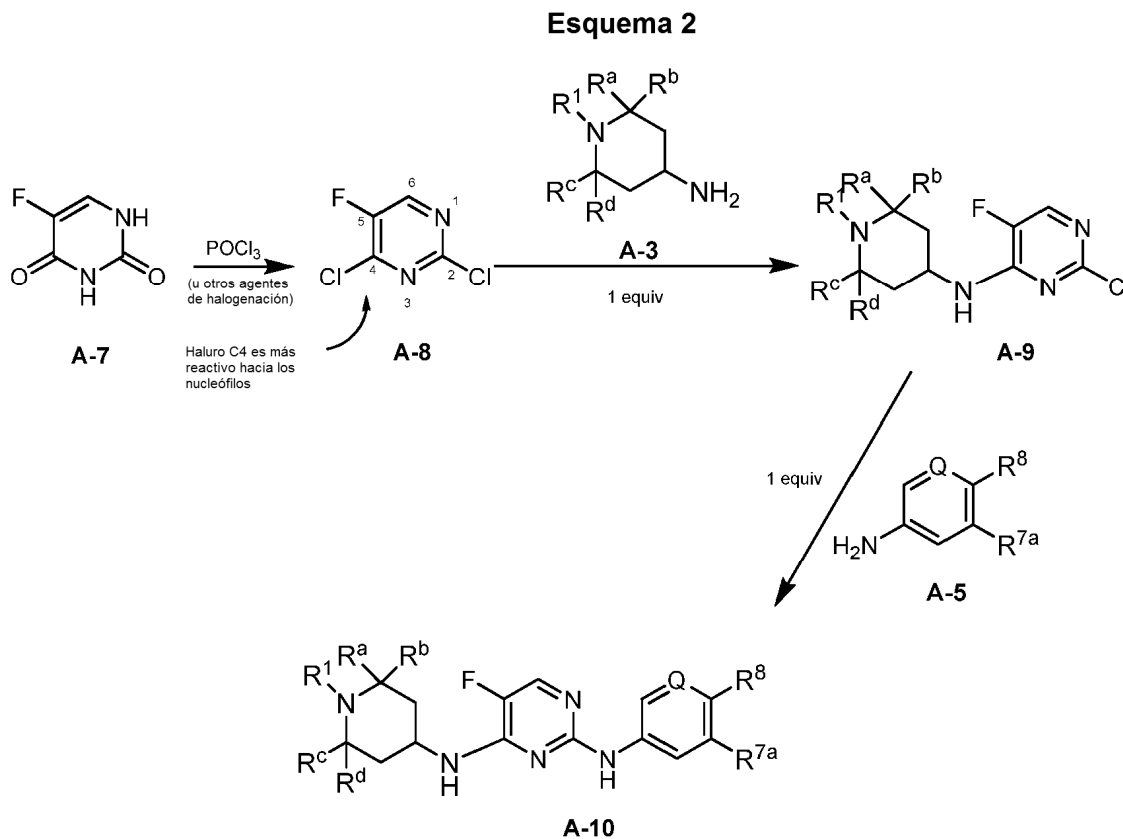
En una determinada realización, para acoplar compuestos con un grupo saliente electrófilo, tal como haluros o pseudohaluros, y compuestos arilo con un grupo amino, puede usarse una reacción de acoplamiento tal como una reacción de acoplamiento a Buchwald. La reacción de acoplamiento de Buchwald implica la síntesis catalizada por paladio de arilaminas. Los materiales de partida son haluros o pseudohaluros de arilo (por ejemplo, triflatos) y aminas primarias o secundarias. Dicha reacción se puede llevar a cabo usando una diversidad de métodos bien conocidos en la técnica y se pueden obtener ejemplos específicos haciendo referencia a los Ejemplos que se describen a continuación.

30

35

Las reacciones ilustradas en el Esquema 1 pueden producirse más rápidamente cuando las mezclas de reacción se calientan mediante microondas. Cuando se calientan de este modo, pueden usarse las siguientes condiciones: calor a 175 °C en etanol durante 5-20 min en un reactor Smith (Personal Chemistry, Uppsala, Suecia) en un tubo cerrado herméticamente (a una presión de 20 bar).

5 En el Esquema 2 se ilustra una realización específica del esquema 1 que utiliza 5-fluorouracilo (Aldrich n.º 32.937-1) como material de partida, a continuación.



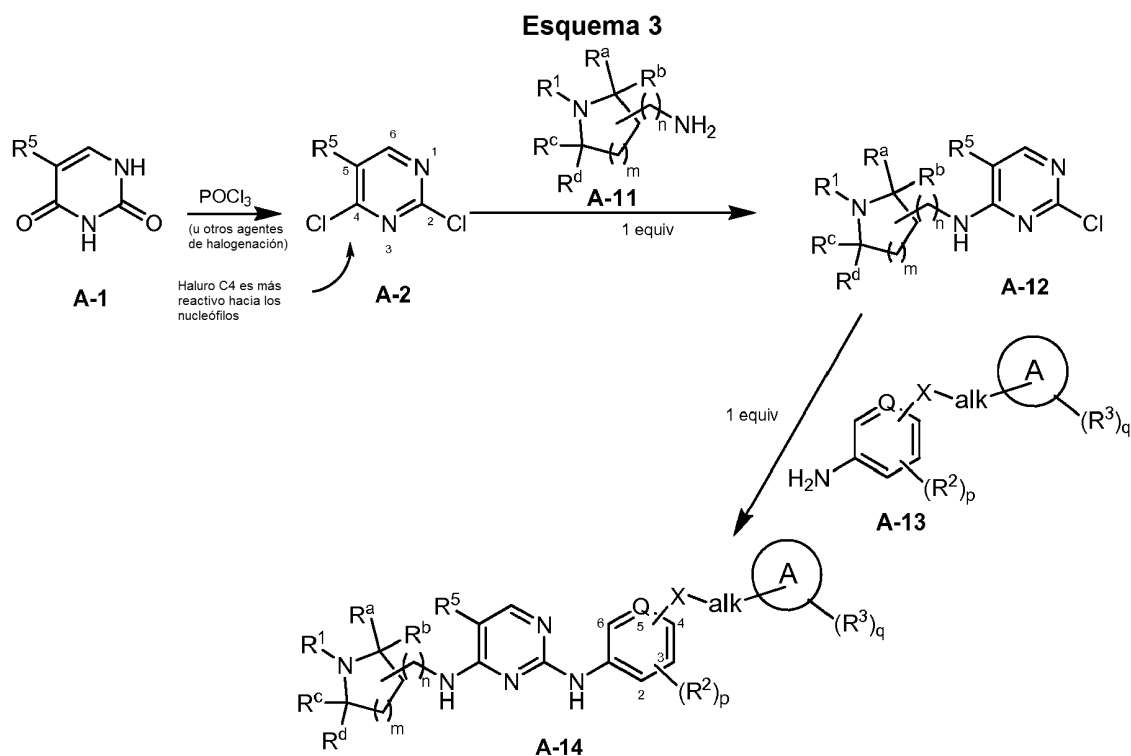
10 En el Esquema 2, R<sup>1</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>7a</sup>, y Q son como se han expuesto anteriormente en el presente documento.

15 Puede obtenerse 2N,4N-disustituida-5-fluoro-2,4-pirimidinadiamina A-10 asimétrica haciendo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina A-8 con un equivalente de amina A-3 (para producir 2-cloro-N4-sustituido-5-fluoro-4-pirimidinaamina A-9) seguido de uno o más equivalentes de amina A-5.

*Síntesis de Fórmulas VI-XIII*

20 En una determinada realización, los compuestos pueden sintetizarse a partir de uracilos sustituidos o sin sustituir tal como se ilustra en el Esquema 3, a continuación:





5 En el Esquema 3,  $R^1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , A, Q, X, m, n, p, q y alk son como se han expuesto anteriormente en el presente documento.

10 De forma similar al Esquema 1, de acuerdo con el Esquema 3, uracilo A-1 está dihalogenado en las posiciones 2 y 4 usando un agente de halogenación deshidratante estándar tal como  $\text{POCl}_3$  (oxicloruro de fósforo) (u otro agente de halogenación estándar) en condiciones convencionales para producir 2,4 dicloropirimidina A-2. Dependiendo de los sustituyentes en la pirimidinodiamina A-2, el cloruro en la posición C4 es más reactivo hacia los nucleófilos que el cloruro en la posición C2. Esta reactividad diferencial se puede aprovechar para producir en primer lugar la 2,4-dicloropirimidina A-2 con un equivalente de la amina A-11, produciendo 4N-sustituida-2-cloro-4-pirimidinamina A-12, seguido de amina A-13 para producir un derivado de 2,4-pirimidinodiamina A-14.

15 Típicamente, el haluro C4 es más reactivo hacia los nucleófilos, como se ilustra en el esquema. Sin embargo, como se reconocerá por los expertos en la técnica, la identidad del sustituyente puede alterar esta reactividad. Por ejemplo, cuando el sustituyente es trifluorometilo, se obtiene una mezcla 50:50 de 4N-sustituida-4-pirimidinamina A-4 y la 2N-sustituida-2-pirimidinamina correspondiente. La regioselectividad de la reacción también puede controlarse ajustando el disolvente y otras condiciones sintéticas (tal como la temperatura), como se conoce bien en la técnica.

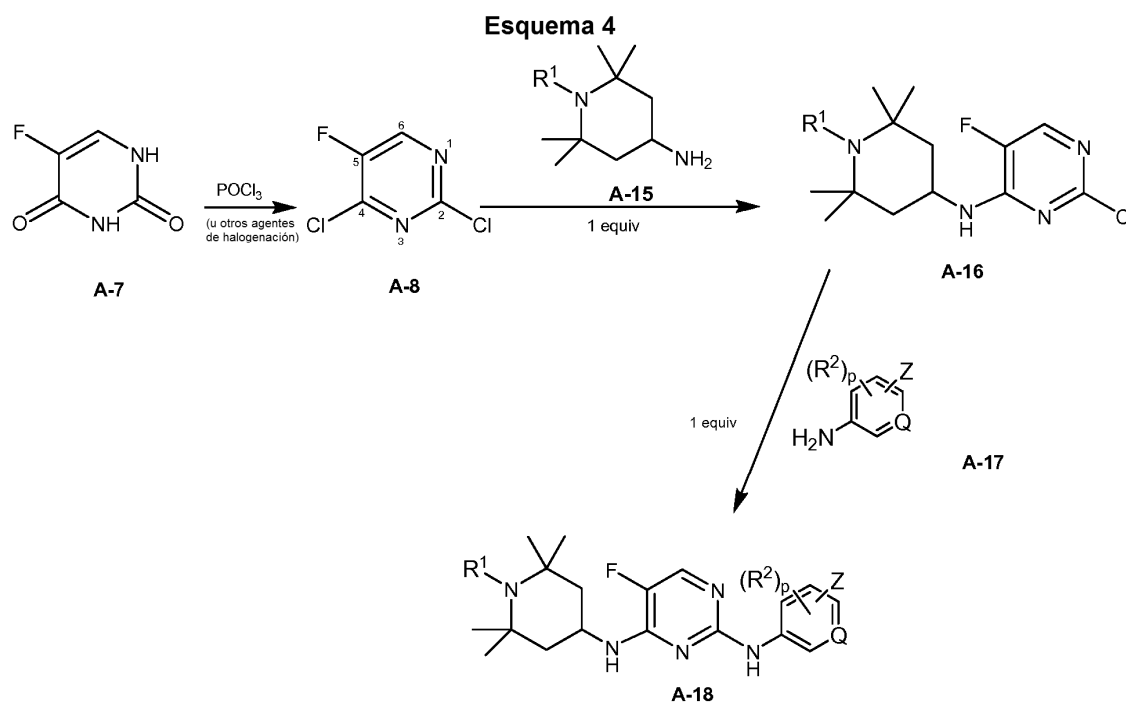
20 En una determinada realización, para acoplar compuestos con un grupo saliente electrófilo, tal como haluros o pseudohaluros, y compuestos con un grupo amino, se puede usar una sustitución aromática nucleófila. Por ejemplo, un sustituyente halógeno en el Compuesto A-2 y el grupo amino en el Compuesto A-11 pueden reaccionar. Además, por ejemplo, un sustituyente halógeno en el Compuesto A-12 y el grupo amino en el Compuesto A-13 pueden reaccionar. Las condiciones para la sustitución aromática nucleófila incluyen los compuestos que reaccionan en un disolvente aprótico polar o un disolvente prótico polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes (tales como isopropanol, metanol, etanol), ácido fórmico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dioxano y tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o puede calentarse.

30 En una determinada realización, para acoplar compuestos con un grupo saliente electrófilo, tal como haluros o pseudohaluros, y compuestos arilo con un grupo amino, puede usarse una reacción de acoplamiento tal como una reacción de acoplamiento Buchwald. La reacción de acoplamiento de Buchwald implica la síntesis catalizada por paladio de arilaminas. Los materiales de partida son haluros o pseudohaluros de arilo (por ejemplo, triflatos) y aminas primarias o secundarias. Dicha reacción se puede llevar a cabo usando una diversidad de métodos bien conocidos en la técnica y se pueden obtener ejemplos específicos haciendo referencia a los Ejemplos que se describen a continuación.

Las reacciones ilustradas en el Esquema 3 pueden producirse más rápidamente cuando las mezclas de reacción se calientan mediante microondas. Cuando se calientan de este modo, pueden usarse las siguientes condiciones: calor

a 175 °C en etanol durante 5-20 min en un reactor Smith (Personal Chemistry, Uppsala, Suecia) en un tubo cerrado herméticamente (a una presión de 20 bar).

5 En el Esquema 4 se ilustra una realización específica del esquema 3 que utiliza 5-fluorouracilo (Aldrich nº 32.937-1) como material de partida, a continuación.



10 En el Esquema 4, Z representa  $-X\text{-alk-A-(R}^3\text{)}_q$ ,  $R^1$ ,  $(R^2)_p$ ,  $(R^3)_q$ , A, Q, X, p y alk son como se han definido anteriormente.

15 Puede obtenerse 2N,4N-disustituida-5-fluoro-2,4-pirimidinadiazamina A-18 asimétrica haciendo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina A-8 con un equivalente de amina A-15 (para producir 2-cloro-N4-sustituido-5-fluoro-4-pirimidinamina A-16) seguido de uno o más equivalentes de amina A-17.

20 Los expertos en la técnica reconocerán que, en algunos casos, los compuestos en los esquemas desvelados en el presente documento pueden incluir grupos funcionales que requieren protección durante la síntesis. La identidad exacta de cualquier grupo protector usado dependerá de la identidad del grupo funcional a proteger, y será evidente para los expertos en la técnica. Una guía para seleccionar grupos protectores adecuados, así como estrategias sintéticas para su unión o eliminación, puede encontrarse, por ejemplo, en Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), y las referencias citadas en ese documento (en lo sucesivo en el presente documento "Greene & Wuts").

25 Por lo tanto, grupo protector se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector puede retirarse selectivamente según se desee durante el transcurso de una síntesis. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Greene & Wuts, como se ha mencionado anteriormente, y adicionalmente, en Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971 1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil etanosulfonilo ("TES"), tritilo y grupo tritilo sustituidos, alloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos en los que el grupo hidroxilo se acila para formar ésteres de acetato y benzoato o se alquila para formar éteres de bencilo y tritilo, así como alquiléteres, tetrahidropiraniil éteres, trialkilsilil éteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y alil éteres.

35 *Materiales de partida e intermedios de uracilo*

40 Los materiales de partida de uracilo A-1 y A-7 pueden adquirirse a partir de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas estándar de la química orgánica. Los uracilos comercialmente disponibles que se pueden usar como materiales de partida en los esquemas desvelados en el presente documento incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, uracilo (Aldrich #13.078-8; Registro CAS 66-22-8); 5 bromouracilo (Aldrich #85.247-3; Registro CAS 51-20-7; 5 fluorouracilo (Aldrich #85.847-1; Registro CAS 51-21-8); 5 yodouracilo (Aldrich #85.785-8; Registro CAS

696-07-1); 5-nitrouracilo (Aldrich #85.276-7; Registro CAS 611-08-5); 5 (trifluorometil)-uracilo (Aldrich #22.327-1; Registro CAS 54-20-6). Hay disponibles uracilos 5-sustituídos adicionales de General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas convencionales. Más adelante se proporcionan varias referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

5

*Materiales de partida e intermedios de amino*

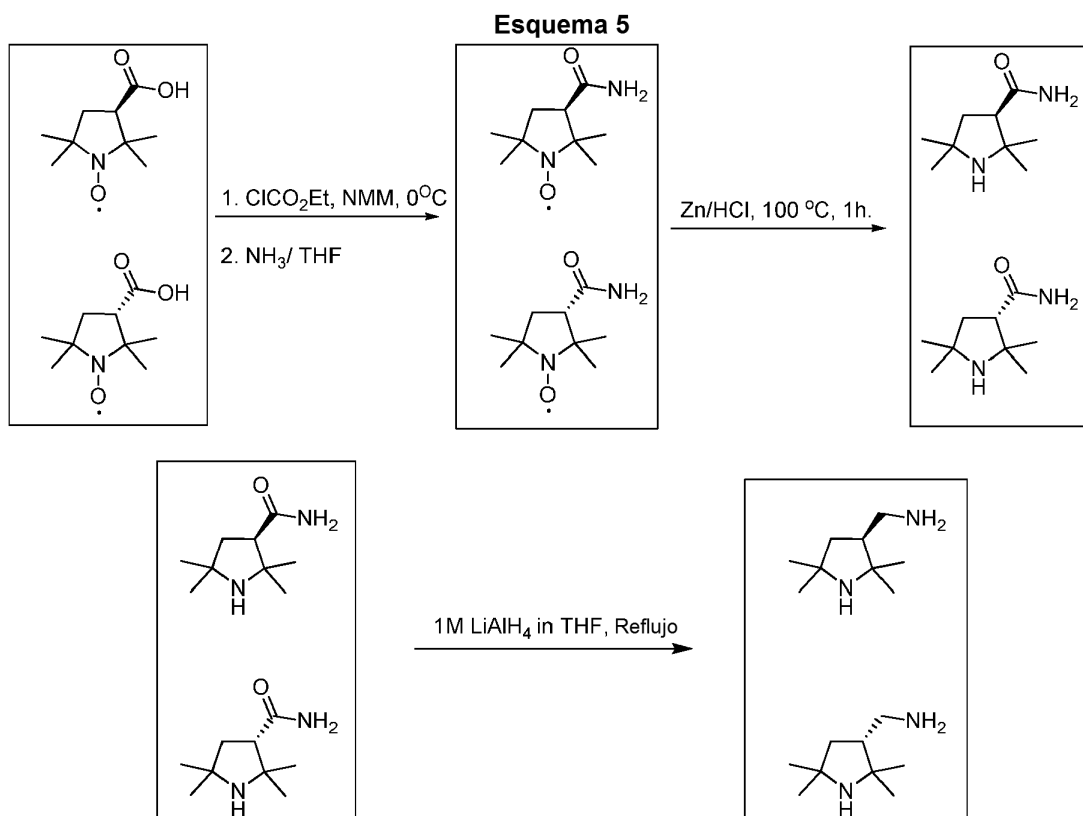
Las aminas, tales como A-3, A-5, A-11, A-13, A-15, y A-17, pueden adquirirse a partir de fuentes comerciales o, como alternativa, pueden sintetizarse utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, las aminas adecuadas pueden sintetizarse a partir de precursores nitro usando la química estándar. Véase también Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. y John Wiley & Sons, Inc. A modo de ejemplo y sin limitación, la reducción del grupo nitro para producir la amina A-17 puede realizarse a través de hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbono u otro catalizador de metal noble adecuado. Otras técnicas de reducción nitro adecuadas para la síntesis de A-17 y otras aminas incluyen el uso de hierro o cloruro de estaño (II) en un medio ácido.

15

En particular, en el Esquema 3, cuando m es dos, p es cero, R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> son metilo y R<sup>b</sup> y R<sup>d</sup> son hidrógeno, A-11 se prepara como se conoce por los expertos en la técnica y de acuerdo con los procedimientos proporcionados por Langlois et al. Eur. J. Med. Chem. 1993, 28, 869-880.

20

Con referencia continuada a la estructura A-11 en el Esquema 3, cuando m es 1, esta estructura tiene un centro quiral. Dichas aminas se usan en la síntesis de los presentes compuestos tanto en forma racémica como ópticamente activa. Dichas aminas ópticamente activas A-11 se prepararon como se ilustra en el Esquema 5 y pueden incorporarse en los presentes compuestos de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 3.



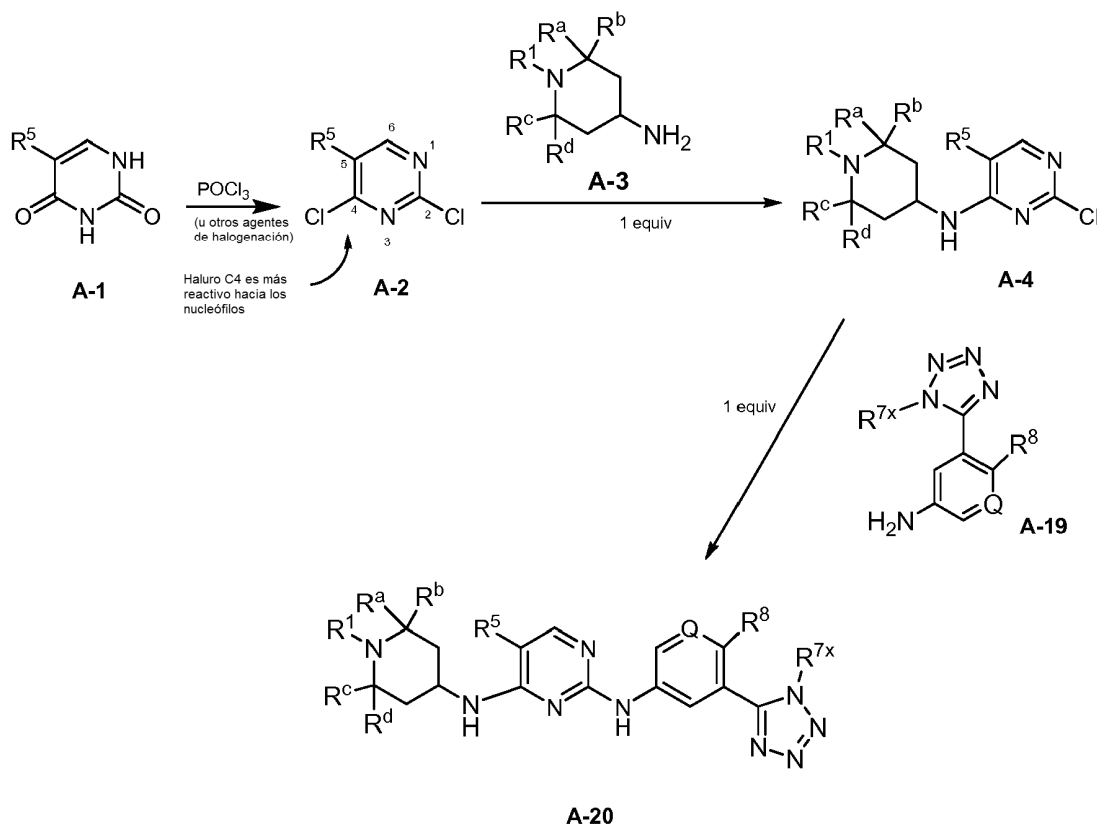
25

*Síntesis de compuestos con sustituyente tetrazol*

30

Una realización específica de un esquema sintético para producir un compuesto que comprende un sustituyente tetrazol se ilustra en los Esquemas 6 y 7, a continuación:

## Esquema 6

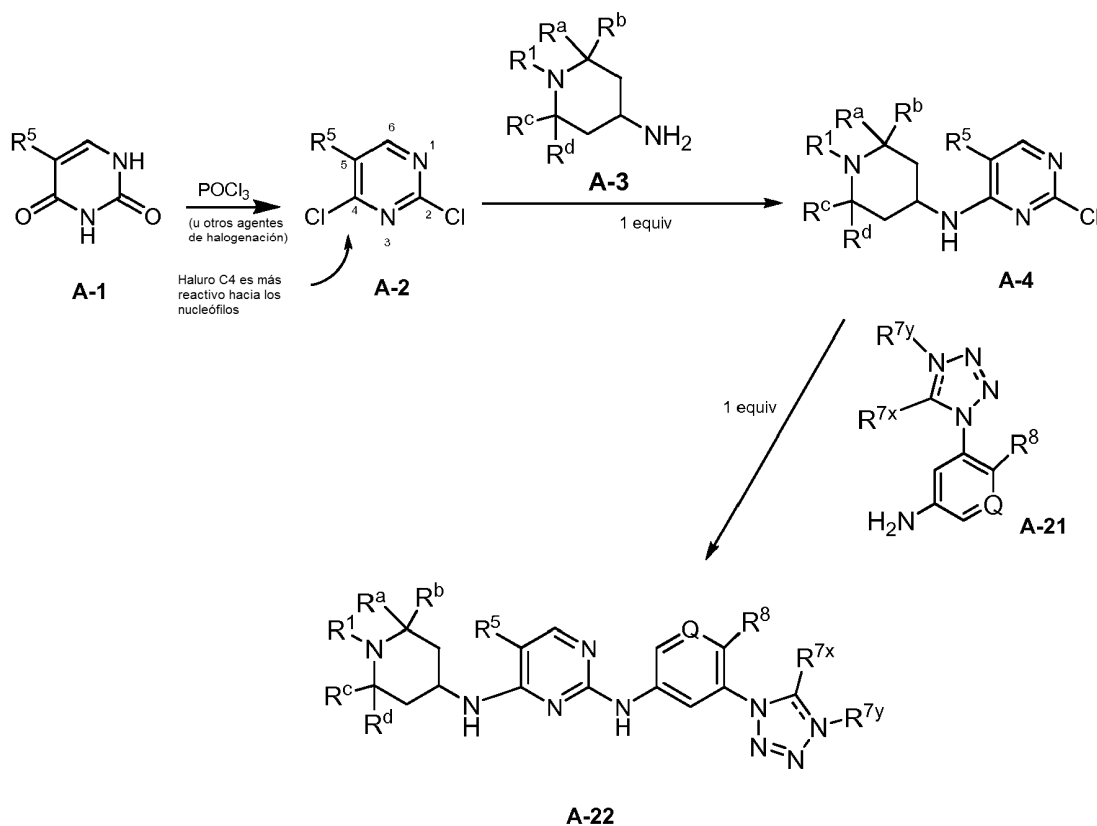


En el Esquema 6,  $R^1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $Q$ , y  $R^{7x}$  son como se han definido anteriormente. El Compuesto A-20 puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto A-2 con un equivalente del Compuesto A-3 (para producir el Compuesto A-4) seguido de uno o más equivalentes del Compuesto A-19.

En una determinada realización, para acoplar compuestos con un grupo saliente electrófilo, tal como haluros o pseudohaluros, y compuestos con un grupo amino, se puede usar una sustitución aromática nucleófila. Por ejemplo, un sustituyente halógeno en el Compuesto A-2 y el grupo amino en el Compuesto A-3 pueden reaccionar. Además, por ejemplo, un sustituyente halógeno en el Compuesto A-4 y el grupo amino en el Compuesto A-19 pueden reaccionar. Las condiciones para la sustitución aromática nucleófila incluyen los compuestos que reaccionan en un disolvente aprótico polar o un disolvente prótico polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes (tales como isopropanol, metanol, etanol), ácido fórmico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dioxano y tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o puede calentarse.

En una determinada realización, para acoplar compuestos con un grupo saliente electrófilo, tal como haluros o pseudohaluros, y compuestos arilo con un grupo amino, puede usarse una reacción de acoplamiento tal como una reacción de acoplamiento de Buchwald. La reacción de acoplamiento de Buchwald implica la síntesis catalizada por paladio de arilaminas. Los materiales de partida son haluros o pseudohaluros de arilo (por ejemplo, triflatos) y aminas primarias o secundarias. Dicha reacción se puede llevar a cabo usando una diversidad de métodos bien conocidos en la técnica y se pueden obtener ejemplos específicos haciendo referencia a los Ejemplos que se describen a continuación.

## Esquema 7



En el Esquema 7,  $R^1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $Q$ ,  $R^{7x}$ , y  $R^{7y}$  son como se han definido anteriormente. El Compuesto A-22 puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto A-2 con un equivalente del Compuesto A-3 (para producir el Compuesto A-4) seguido de uno o más equivalentes del Compuesto A-21.

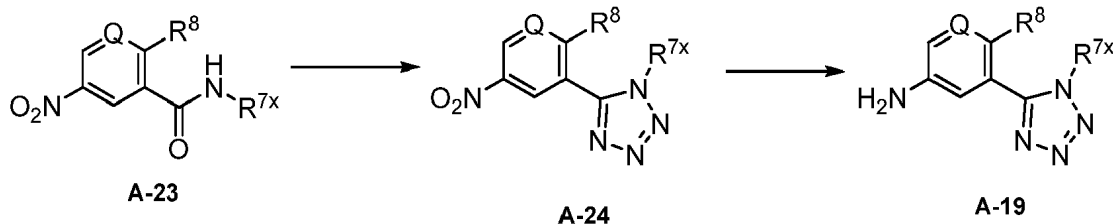
En una determinada realización, para acoplar compuestos con un grupo saliente electrófilo, tal como un haluro o un pseudohaluro, y compuestos con un grupo amino, se puede usar una sustitución aromática nucleófila. Por ejemplo, un sustituyente halógeno en el Compuesto A-2 y el grupo amino en el Compuesto A-3 pueden reaccionar. Además, por ejemplo, un sustituyente halógeno en el Compuesto A-4 y el grupo amino en el Compuesto A-21 pueden reaccionar. Las condiciones para la sustitución aromática nucleófila incluyen los compuestos que reaccionan en un disolvente aprótico polar o un disolvente prótico polar. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes (tales como isopropanol, metanol, etanol), ácido fórmico, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dioxano y tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o puede calentarse.

En una determinada realización, para acoplar compuestos con un grupo saliente electrófilo, tal como haluros o pseudohaluros, y compuestos arilo con un grupo amino, puede usarse una reacción de acoplamiento tal como una reacción de acoplamiento Buchwald. La reacción de acoplamiento de Buchwald implica la síntesis catalizada por paladio de arilaminas. Los materiales de partida son haluros o pseudohaluros de arilo (por ejemplo, triflatos) y aminas primarias o secundarias. Dicha reacción se puede llevar a cabo usando una diversidad de métodos bien conocidos en la técnica y se pueden obtener ejemplos específicos haciendo referencia a los Ejemplos que se describen a continuación.

#### Intermedios tetrazol

El Compuesto A-19 con un tetrazol unido en C en el Esquema 6 se preparó como se ilustra en los Esquemas 8 y 9 y puede incorporarse a los presentes compuestos de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 6.

## Esquema 8



En el Esquema 8, Q, R<sup>8</sup>, y R<sup>7x</sup> son como se han definido anteriormente.

5 Para preparar el Compuesto A-19, la amida A-23 se convirtió en el tetrazol A-24 por tratamiento con azida sódica. La reacción es general a cualquier amida apropiada. En ciertas realizaciones, la amida es una amida primaria. El Compuesto A-24 también puede prepararse de acuerdo con los procedimientos proporcionado por Tetrahedron Letters, vol 38 (7), págs. 1257-1260 que desvela reacciones utilizando triazidoclorosilano (TACS) y J.-J. Shie, J.-M. Fang, J. Org. Chem., 2007, 72, 3141-3144 que desvela reacciones utilizando azida sódica.

10 La sustitución del anillo con sustituyentes R<sup>8</sup> y R<sup>7b</sup> puede realizarse con química estándar. En determinada realización, la sustitución del anillo con los sustituyentes R<sup>8</sup> y R<sup>7b</sup> puede realizarse con sustitución aromática nucleófila. Por ejemplo, un halógeno sustituido en R<sup>8</sup> y R<sup>7b</sup> puede reemplazarse con otro sustituyente con sustitución aromática nucleófila. En determinada realización, la sustitución del anillo con sustituyentes R<sup>8</sup> y R<sup>7b</sup> puede realizarse con una reacción de acoplamiento catalizada por metal. Por ejemplo, un halógeno sustituido en R<sup>8</sup> y R<sup>7b</sup> puede reemplazarse con otro sustituyente con la utilización de un catalizador de metal. Las reacciones catalizadas por metales adecuadas para situar los sustituyentes apropiados en R<sup>8</sup> y R<sup>7b</sup> incluyen acoplamiento de Suzuki, acoplamiento Stille, acoplamiento Negishi, y acoplamiento Buchwald.

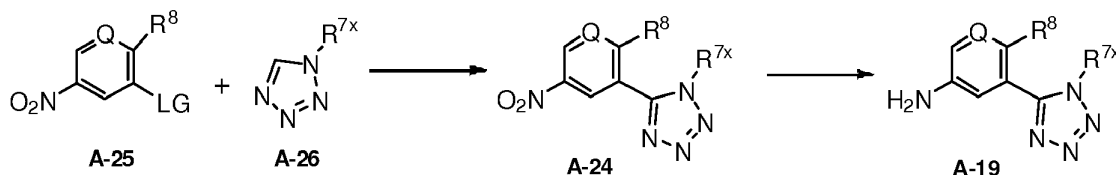
20 En determinada realización, un sustituyente en R<sup>8</sup> y R<sup>7b</sup> es un grupo éter. En este caso, una sustitución aromática nucleófila con un alcohol correspondiente puede usarse para situar un sustituyente de éter.

25 El grupo nitro del Compuesto A-24 se convirtió en un grupo amino para producir el Compuesto A-19. La conversión del grupo nitro en un grupo amino puede realizarse por diversos métodos. Un método adecuado para la reducción del grupo nitro es la hidrogenación catalítica que usa hidrógeno y un catalizador, tales como, pero sin limitación, paladio sobre carbono, óxido de platino, níquel Raney, y diioduro de samario.

30 El Compuesto A-23 puede adquirirse a partir de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas estándar de la química orgánica. Por ejemplo, el Compuesto A-23 puede prepararse a partir de la amina correspondiente con técnicas convencionales de la química orgánica. Más adelante se proporcionan varias referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

El Compuesto A-19 en el Esquema 6 también se preparó como se ilustra en el Esquema 8.

## Esquema 9



35 En el Esquema 9, Q, R<sup>8</sup>, y R<sup>7x</sup> son como se han definido anteriormente.

40 El Compuesto A-24 puede prepararse de acuerdo con los procedimientos proporcionados por Spulak et al, J. Org. Chem, 2010, 75(1), 241-244. Para preparar el Compuesto A-24, el Compuesto A-25 con el grupo saliente LG se trata con tetrazol A-26 y se somete a una reacción de acoplamiento que expulsa el grupo saliente LG. El grupo saliente LG en el Compuesto A-25 proporciona un electrófilo para la reacción entre Compuesto A-25 y el Compuesto A-26. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero sin limitación, halógeno, mesilato, tosilato y triflato.

45 Con referencia continuada al Esquema 9, el enlace C5-H del compuesto tetrazol A-26 se activa para experimentar una reacción de acoplamiento cruzado con el Compuesto A-25. Las reacciones de acoplamiento cruzado adecuadas implican la formación de un enlace C-C e incluyen reacciones. tales como, acoplamiento Suzuki y acoplamiento Negishi. La activación del enlace C5-H del compuesto de tetrazol A-26 puede activarse con un catalizador adecuado. Los ejemplos de catalizadores adecuados se basan en metales tales como, pero sin limitación, paladio, cobre y

rodio. En ciertas realizaciones, el catalizador es paladio (II). Tras la activación, el Compuesto A-26 puede reaccionar con el Compuesto A-25. Opcionalmente, puede usarse trifenílfosfina en la reacción.

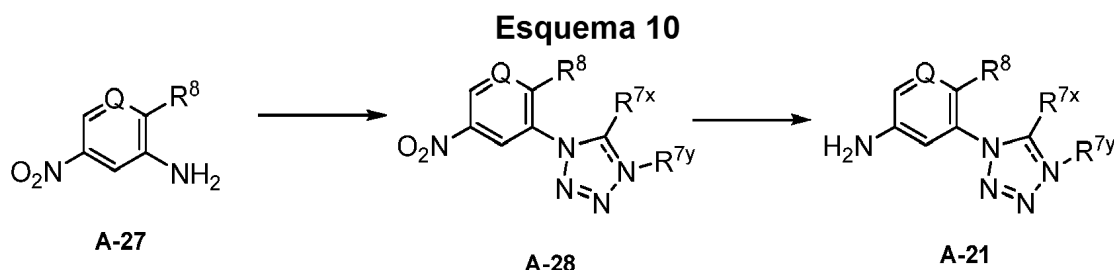
La sustitución del anillo con sustituyentes  $R^8$  y  $R^{7b}$  puede realizarse con química estándar. En determinada realización, la sustitución del anillo con los sustituyentes  $R^8$  y  $R^{7b}$  puede realizarse con sustitución aromática nucleófila. Por ejemplo, un halógeno sustituido en  $R^8$  y  $R^{7b}$  puede reemplazarse con otro sustituyente con sustitución aromática nucleófila. En determinada realización, la sustitución del anillo con sustituyentes  $R^8$  y  $R^{7b}$  puede realizarse con una reacción de acoplamiento catalizada por metal. Por ejemplo, un halógeno sustituido en  $R^8$  y  $R^{7b}$  puede reemplazarse con otro sustituyente con la utilización de un catalizador de metal. Las reacciones catalizadas por metales adecuadas para situar los sustituyentes apropiados en  $R^8$  y  $R^{7b}$  incluyen acoplamiento de Suzuki, acoplamiento Stille, y acoplamiento Buchwald.

En determinada realización, un sustituyente en  $R^8$  y  $R^{7b}$  es un grupo éter. En este caso, una sustitución aromática nucleófila con un alcohol correspondiente puede usarse para situar un sustituyente de éter.

El grupo nitro del Compuesto A-24 se convirtió en un grupo amino para producir el Compuesto A-19. La conversión del grupo nitro en un grupo amino puede realizarse por diversos métodos. Un método adecuado para la reducción del grupo nitro es la hidrogenación catalítica que usa hidrógeno y un catalizador, tales como, pero sin limitación, paladio sobre carbono, óxido de platino, níquel Raney, y diioduro de samario.

El Compuesto A-25 puede adquirirse a partir de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas estándar de la química orgánica. Más adelante se proporcionan varias referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

El Compuesto A-21 con un tetrazol unido a N en el Esquema 7 se preparó como se ilustra en el Esquema 10 y puede incorporarse en los presentes compuestos de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 7.



En el Esquema 10, Q,  $R^8$ ,  $R^{7x}$ , y  $R^{7y}$  son como se han definido anteriormente.

Para preparar el Compuesto A-21, el Compuesto A-27 se acopló al tetrazol A-28 por tratamiento con azida sódica y ortoformiato de trimetilo o ortoformiato de trietilo. La reacción es general para cualquier compuesto de aminofenilo apropiado. El Compuesto A-21 también puede prepararse de acuerdo con los procedimientos proporcionados por Satoh et al, Tetrahedron Lett, 1995, 36, 1749; Gupta et al. Tetrahedron Lett, 2004, 45, 4113; Su et al. Eur. J. Org. Chem., 2006, 2723; y Potewar et al., Tetrahedron Lett, 2007, 48, 172.

La sustitución del anillo con sustituyentes  $R^8$  y  $R^{7b}$  puede realizarse con química estándar. En determinada realización, la sustitución del anillo con los sustituyentes  $R^8$  y  $R^{7b}$  puede realizarse con sustitución aromática nucleófila. Por ejemplo, un halógeno sustituido en  $R^8$  y  $R^{7b}$  puede reemplazarse con otro sustituyente con sustitución aromática nucleófila. En determinada realización, la sustitución del anillo con sustituyentes  $R^8$  y  $R^{7b}$  puede realizarse con una reacción de acoplamiento catalizada por metal. Por ejemplo, un halógeno sustituido en  $R^8$  y  $R^{7b}$  puede reemplazarse con otro sustituyente con la utilización de un catalizador de metal. Las reacciones catalizadas por metales adecuadas para situar los sustituyentes apropiados en  $R^8$  y  $R^{7b}$  incluyen acoplamiento de Suzuki, acoplamiento Stille, y acoplamiento Buchwald.

En determinada realización, un sustituyente en  $R^8$  y  $R^{7b}$  es un grupo éter. En este caso, una sustitución aromática nucleófila con un alcohol correspondiente puede usarse para situar un sustituyente de éter.

El grupo nitro del Compuesto A-28 se convirtió en un grupo amino para producir el Compuesto A-21. La conversión del grupo nitro en un grupo amino puede realizarse por diversos métodos. Un método adecuado para la reducción del grupo nitro es la hidrogenación catalítica que usa hidrógeno y un catalizador, tales como, pero sin limitación, paladio sobre carbono, óxido de platino, níquel Raney, y diioduro de samario.

El Compuesto A-27 puede adquirirse a partir de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas estándar de la química orgánica. Por ejemplo, El Compuesto A-27 puede prepararse a partir de la amina amina correspondiente con técnicas convencionales de la química orgánica. En determinada realización, el Compuesto A-27 puede

prepararse a partir del compuesto de dinitro correspondiente en el que uno de los grupos nitros se reduce a un grupo amino. Más adelante se proporcionan varias referencias de libros de texto que enseñan métodos sintéticos adecuados.

5 Aunque muchos de los esquemas sintéticos analizados anteriormente no ilustran el uso de grupos protectores, los expertos en la técnica reconocerán que, en algunos casos. Ciertos sustituyentes pueden incluir grupos funcionales que requieren protección. La identidad exacta del grupo protector utilizado dependerá, entre otras cosas, de la identidad del grupo funcional que se esté protegiendo y de las condiciones de reacción usadas en el esquema sintético particular y serán evidentes para los expertos en la materia. Una guía para seleccionar grupos protectores, su unión y eliminación adecuada para una aplicación particular puede encontrarse, por ejemplo, en Greene & Wuts, anteriormente.

15 Los profármacos como se describen en el presente documento pueden prepararse mediante modificación rutinaria de los métodos anteriormente descritos. Como alternativa, dichos profármacos pueden prepararse haciendo reaccionar una 2,4-pirimidindiamina 6 adecuadamente protegida con un progrupo adecuado. Las condiciones para llevar a cabo dichas reacciones y para desproteger el producto para dar un profármaco como se describe en el presente documento son de sobra conocidas.

20 Varias referencias que enseñan métodos útiles para sintetizar pirimidinas en general, así como materiales de partida descritos en los Esquemas (I)-(VII), se conocen en la técnica. Para una orientación específica, se remite al lector a Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Suplemento I (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), Nueva York (Brown II"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 16, Suplemento II (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), Nueva York (Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" en The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 52 (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, págs. 1-1509 (Brown IV"); Kenner, G. W. y Todd, A., en Heterocyclic Compounds, Volumen 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, Nueva York, Capítulo 7 (pirimidinas); Paquette, L. A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, 1968, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, págs. 1-401 (síntesis de uracilo págs. 313, 315; síntesis de pirimidinadiazina págs. 313-316; síntesis de amino pirimidinadiazina págs. 315); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, 3ª Edición, 1995, Chapman y Hall, Londres, Reino Unido, págs. 1-516; Vorbrüggen, H. y Ruh-Pohlenz, C., Handbook of Nucleoside Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, págs. 1-631 (protección de pirimidinas por acilación págs. 90-91; silylación de pirimidinas pág. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., Chemistry, 4ª Edición, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, Reino Unido, págs. 1-589; y Comprehensive Organic Synthesis, Volúmenes 1-9 (Trost, B. M. y Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, Reino Unido.

#### Composiciones farmacéuticas

40 Los compuestos desvelados son útiles, al menos, para la inhibición de la actividad de PKC y el tratamiento de una enfermedad o trastorno que está mediado a través de la actividad de una actividad de PKC. Por consiguiente, también se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto desvelado.

45 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto en cuestión se puede administrar a un paciente en solitario, o en combinación con otros agentes activos suplementarios. Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar utilizando cualquiera de una diversidad de procesos, incluyendo, sin limitación, mezclado convencional, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento y liofilización. La composición farmacéutica puede adoptar cualquiera de una diversidad de formas incluyendo, sin limitación, una solución estéril, suspensión, emulsión, liofilizado, comprimido, píldora, gránulo, cápsula, polvo, jarabe, elixir o cualquier otra forma de dosificación adecuada para administración.

55 Un compuesto en cuestión puede administrarse al huésped utilizando cualquier medio conveniente capaz de dar como resultado la reducción deseada en la afección o síntoma de la enfermedad. Por lo tanto, un compuesto en cuestión se puede incorporar en una diversidad de formulaciones para administración terapéutica. Más en particular, un compuesto en cuestión puede formularse en composiciones farmacéuticas por combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables apropiados, y puede formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, formas líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores y aerosoles.

60 Las formulaciones para composiciones farmacéuticas se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, de E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 19ª Edición, 1995, describe formulaciones ejemplares (y componentes de las mismas) adecuadas para la administración farmacéutica de los compuestos desvelados. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos en cuestión se pueden formular para su uso en medicina humana o veterinaria. Las formulaciones particulares de una



composición farmacéutica desvelada pueden depender, por ejemplo, del modo de administración y/o de la localización de la infección a tratar. En algunas realizaciones, las formulaciones incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable además de al menos un principio activo, tal como un compuesto en cuestión. En otras realizaciones, también se pueden incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, por ejemplo, con efectos similares, relacionados o complementarios sobre la afección tratada como principios activos en una composición farmacéutica

Los vehículos farmacéuticamente aceptables útiles para los métodos y composiciones descritos son convencionales en la técnica. La naturaleza de un vehículo farmacéutico dependerá del modo de administración particular que se emplee. Por ejemplo, las formulaciones parenterales comprenden habitualmente fluidos inyectables que incluyen fluidos farmacéuticamente y fisiológicamente aceptables tales como agua, solución salina fisiológica, soluciones salinas equilibradas, dextrosa acuosa, glicerol o similares como vehículo. Para las composiciones sólidas (por ejemplo, en forma de polvo, píldoras, comprimidos o cápsulas), los vehículos sólidos no tóxicos convencionales pueden incluir, por ejemplo, calidad farmacéutica de manitol, lactosa, almidón, o magnesio estearato. Además de vehículos biológicamente neutros, las composiciones farmacéuticas a administrar pueden contener opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas (por ejemplo, excipientes), tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico o monolaurato de sorbitán. Otros excipientes no limitantes incluyen, solubilizantes no iónicos, tales como cremophor, o proteínas, tales como albúmina de suero humano o preparaciones de plasma.

Algunos ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tal como propilenglicol; (11) polioles, tal como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua apirógena; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponadas con pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas descritas pueden formularse como una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto desvelado. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas de una forma de base libre de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales pueden derivarse de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos no limitativos de ácidos inorgánicos adecuados son ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido yodhídrico y ácido fosfórico. Los ejemplos no limitantes de ácidos orgánicos adecuados son ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metilsulfónico, ácido salicílico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido asparagínico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, y similares. Las listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985. Una sal farmacéuticamente aceptable también puede servir para ajustar la presión osmótica de la composición.

Un compuesto en cuestión se puede usar en solitario o en combinación con aditivos apropiados para preparar comprimido, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa sódica; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes y agentes saporíferos. Dichas preparaciones se pueden usar para la administración oral.

Un compuesto en cuestión puede formularse en preparaciones para inyección disolviéndolas, suspendiéndolas o emulsionándolas en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros aceites similares, glicéridos sintéticos de ácido alifático, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión; agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. La preparación también puede emulsionarse o el principio activo puede encapsularse en vehículos liposómicos. Las formulaciones adecuadas para inyección pueden administrarse por vía intravítrea, intraocular, intramuscular, subcutánea, sublingual u otra vía de administración, por ejemplo, inyección en el tejido de las encías u otro tejido oral. Dichas formulaciones son también adecuadas para la administración tópica.

En algunas realizaciones, un compuesto en cuestión puede administrarse mediante un sistema de administración continua. La expresión "sistema de administración continua" se usa indistintamente en el presente documento con

"sistema de administración controlada" e incluye dispositivos de administración continua (por ejemplo, controlada) (por ejemplo, bombas), en combinación con catéteres, dispositivos de inyección y similares, una amplia diversidad de los cuales se conocen en la técnica.

5 Un compuesto en cuestión puede utilizarse en una formulación de aerosol para administrarse por inhalación. Un compuesto en cuestión puede formularse en propulsores aceptables presurizados tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

10 Además, un compuesto en cuestión puede hacerse supositorios por mezcla con una diversidad de bases tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Un compuesto en cuestión puede administrarse por vía rectal por medio de un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, carboceras y polietilenglicoles, que se funden a la temperatura corporal, pero se solidifican a temperatura ambiente.

15 La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un compuesto en cuestión calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo. Las especificaciones para un compuesto en cuestión dependen del compuesto particular empleado y del efecto a conseguir, y la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el huésped.

20 La forma de dosificación de una composición farmacéutica desvelada se determinará por el modo de administración elegido. Por ejemplo, además de fluidos inyectables, pueden emplearse formas de dosificación tópicas u orales. Las preparaciones tópicas pueden incluir gotas para los ojos, pomadas, pulverizadores y similares. Las formulaciones orales pueden ser líquidas (por ejemplo, jarabes, soluciones o suspensiones) o sólidas (por ejemplo, polvos, píldoras, comprimidos, o cápsulas). Los métodos de preparación de dichas formas de dosificación se conocen, o serán evidentes, para los expertos en la técnica.

30 Ciertas realizaciones de las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto en cuestión pueden formularse en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración individual de dosificaciones precisas. La cantidad de principio activo administrado dependerá del sujeto que se esté tratando, de la gravedad de la afección, y de la forma de administración, y se conoce por los expertos en la técnica. Dentro de estos límites, la formulación a administrar contendrá una cantidad de los extractos o compuestos desvelados en el presente documento en una cantidad eficaz para conseguir el efecto deseado en el sujeto que se está tratando.

35 Cada compuesto terapéutico puede estar independientemente en cualquier forma de dosificación, tal como las descritas en el presente documento, y también puede administrarse de diversas maneras, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos pueden formularse juntos, en una única unidad de dosificación (es decir, combinarse juntos en una forma tal como una cápsula, comprimido, polvo o líquido, etc.) como un producto de combinación. Como alternativa, cuando no se formulan juntos en una única unidad de dosificación, se puede administrar un compuesto en cuestión individual al mismo tiempo que otro compuesto terapéutico o secuencialmente, en cualquier orden del mismo.

#### Métodos de administración

45 Los compuestos en cuestión pueden inhibir una actividad de proteína cinasa C. Por consiguiente, los compuestos en cuestión son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que está mediado a través de la actividad de una actividad de PKC en un sujeto. Por consiguiente, los compuestos en cuestión son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que está asociado con la activación de linfocitos T en un sujeto.

50 La vía de administración se seleccionará de acuerdo con una diversidad de factores incluyendo, pero no necesariamente limitados a, la condición a tratar, la formulación y/o dispositivo utilizados, el paciente a tratar, y similares. Las vías de administración útiles en los métodos desvelados incluyen, pero no se limitan a, vías orales y parenterales, tales como intravenosa (iv), intraperitoneal (ip), rectal, tópica, oftálmica, nasal y transdérmica. Se describen en el presente documento formulaciones para estas formas de dosificación.

55 Una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión dependerá, al menos, del método particular de uso, del sujeto tratado, de la gravedad de la afección, y del modo de administración de la composición terapéutica. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición es una cantidad de un compuesto especificado suficiente para conseguir un efecto deseado en un sujeto (huésped) que se está tratando. Por ejemplo, esta puede ser la cantidad de un compuesto en cuestión necesaria para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno que está mediado a través de la actividad de una actividad de PKC en un sujeto. Idealmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir, inhibir, reducir o aliviar una enfermedad o trastorno que está mediada a través de la actividad de una actividad de PKC en un sujeto sin causar un efecto citotóxico sustancial sobre las células huésped.

65

Las dosis terapéuticamente eficaces (o cantidades inhibitorias del crecimiento) de un compuesto o composición farmacéutica en cuestión pueden determinarse por un experto en la técnica, con el objetivo de conseguir concentraciones locales (por ejemplo, de tejido) que son al menos tan altas como las IC<sub>50</sub> de un compuesto aplicable desvelado en el presente documento.

5 Un ejemplo de un intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis únicas o divididas. En ejemplos particulares, un intervalo de dosificación es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis únicas o divididas, incluyendo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal (asumiendo un peso corporal medio de aproximadamente 70 kg, valores ajustados en consecuencia para las personas que pesan más o menos que la media). Para administración oral, las composiciones se proporcionan, por ejemplo, en forma de un comprimido que contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mg del principio activo, particularmente aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 750 mg, o aproximadamente 1000 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto que se está tratando. En un régimen de dosificación oral ejemplar, se administra una tableta que contiene de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg de principio activo una vez (por ejemplo, una dosis de carga) seguido de la administración de 1/2 comprimidos de dosificación (por ejemplo, de aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg) cada 6 a 24 horas durante al menos 3 días.

El nivel de dosis específica y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular se pueden variar y dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto en cuestión, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y la dieta del sujeto, modo y tiempo de administración; tasa de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la condición de un huésped sometido a terapia.

La presente divulgación también contempla combinaciones de uno o más compuestos desvelados con uno o más agentes o terapias útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. En ciertos casos, la enfermedad o trastorno está mediado a través de la actividad de una actividad de PKC en un sujeto. En ciertos casos, la enfermedad o trastorno es un trastorno proliferativo celular. Por ejemplo, uno o más compuestos desvelados pueden administrarse en combinación con dosis eficaces de otros agentes medicinales y farmacéuticos, o en combinación con otras terapias no medicinales, tales como terapia hormonal o de radiación. La expresión "administración en combinación con" se refiere tanto a la administración simultánea como secuencial de los agentes activos.

35 Proteína cinasa C

La PKC es una familia de enzimas que funcionan como serina/treonina cinasas. Las isoenzimas de PKC difieren en su distribución tisular, selectividad enzimática, requerimiento de Ca<sup>2+</sup> y regulación. Las PKC desempeñan un papel importante en la señalización de célula-célula, la expresión génica y en el control de la diferenciación y el crecimiento celular.

El compuesto en cuestión puede ser un inhibidor selectivo de PKC, por ejemplo, un inhibidor selectivo para PKC sobre una o más

45 proteínas cinasas diferentes, por ejemplo, sobre una o más tirosina cinasas, por ejemplo, sobre una o más tirosina cinasas no receptoras o receptoras, por ejemplo, sobre una o más de las proteínas PKA, PKB, Abl Met, Src, Ins-R, Flt-3, JAK-2, KDR y/o Ret. Los inhibidores selectivos de la PKC pueden ser opcionalmente selectivos sobre una o más serina/treonina cinasas, por ejemplo, una o más serina/treonina cinasas que no pertenecen a la familia CDK. Los presentes compuestos pueden exhibir una selectividad de al menos 10 veces, o 20 veces, o 100 veces para la PKC sobre una o más otras proteínas cinasas diferentes, por ejemplo, sobre una o más tirosina cinasas, por ejemplo, sobre las proteínas Flt-3, JAK-2, KDR y/o Ret, o sobre una o más serina/treonina cinasas que no pertenecen a la familia CDK.

55 La selectividad de un inhibidor selectivo de PKC sobre otras proteínas cinasas puede calcularse como la relación de la IC<sub>50</sub> medida para PKC en un ensayo descrito en el presente documento sobre la IC<sub>50</sub> determinada para otra cinasa. En un cierto caso, se proporciona un inhibidor de PKC para el cual la relación del valor de IC<sub>50</sub> determinado en un ensayo de reacción de linfocitos mixtos alogénicos (MLR) con respecto al valor de IC<sub>50</sub> como se determinó en un ensayo BM es superior a 5, 10, 20 o 30. Los ensayos MLR y BM pueden realizarse según métodos conocidos, por ejemplo, los ensayos MLR y BM de ratón o humanos, tal como se desvela en el presente documento.

65 La divulgación proporciona un inhibidor de PKC, que puede ser un inhibidor de PKC selectivo de isoenzimas, en el que el compuesto en cuestión posee selectividad para las isoformas  $\theta$  y  $\alpha$  de PKC sobre una o más de las otras isoformas de PKC. En un determinado caso, el compuesto en cuestión posee selectividad para la isoforma  $\theta$  de PKC sobre una o más de las otras isoformas de PKC. En un determinado caso, el compuesto en cuestión posee

selectividad para la isoforma  $\alpha$  de PKC sobre una o más de las otras isoformas de PKC. En una realización, los compuestos desvelados muestran selectividad para PKC  $\theta$  y PKC  $\alpha$  para al menos una isoforma PKC.

5 Un compuesto en cuestión puede mostrar una selectividad de al menos 10 veces, o 20 veces, o 100 veces para las isoformas  $\theta$  o  $\alpha$  de PKC sobre una o más de las otras isoformas PKC. La selectividad para las isoformas  $\theta$  o  $\alpha$  de PKC sobre una o más de las otras isoformas de PKC puede medirse comparando la  $IC_{50}$  del compuesto en cuestión para las isoformas  $\theta$  o  $\alpha$  de PKC con la  $IC_{50}$  del compuesto en cuestión para las otras isoformas de PKC. En un determinado caso, la selectividad puede determinarse calculando la relación de  $IC_{50}$  del compuesto en cuestión para las otras isoformas de PKC con respecto a la  $IC_{50}$  del compuesto en cuestión para las isoformas  $\theta$  o  $\alpha$  de PKC. En  
10 ciertos ejemplos, los compuestos en cuestión muestran una selectividad para PKC  $\theta$ ,  $\alpha$  o ambos sobre otra isoforma de PKC de al menos aproximadamente 2 veces, tal como de aproximadamente 3 veces a aproximadamente 300 veces, de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 100 veces o de aproximadamente 5 veces a 50 veces. Se obtienen los valores de  $IC_{50}$ , por ejemplo, de acuerdo con los ensayos PKC descritos en el presente documento. Los compuestos en cuestión pueden mostrar un valor de  $IC_{50}$  para los isómeros  $\theta$  o  $\alpha$  de PKC de 1  $\mu$ M o menos, tal  
15 como menos de aproximadamente 300 nM, tal como de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 250 nM, menos de 100 nM o incluso menos de 10 nM en los ensayos descritos en el presente documento.

Los compuestos en cuestión pueden mostrar una selectividad de las isoformas  $\theta$  o  $\mu$  de PKC sobre otras isoformas de PKC, así como una selectividad sobre una o más de las otras proteínas cinasas, por ejemplo, sobre una o más  
20 tirosina cinasas, o sobre una o más serina/treonina cinasas que no pertenecen a la familia CDK, por ejemplo, sobre una o más de las proteínas PKA, PKB, Abl, Met, Src, Ins-it, Flt-3, JAK-2, KDR y Ret, por ejemplo, sobre una o más de las proteínas Flt-3, JAK-2, KDR y Ret.

Ciertas isoenzimas de PKC han estado implicadas en los mecanismos de diversas patologías, incluyendo, pero no necesariamente limitadas a, las siguientes: cáncer (PKC  $\alpha$ ,  $\beta$ I,  $\beta$ II, y  $\delta$ ); hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca (PKC  $\beta$ I y PKC  $\beta$ II), nocicepción (PKC  $\gamma$  y  $\epsilon$ ); isquemia que incluye infarto de miocardio (PKC  $\epsilon$  y  $\delta$ ); respuesta inmune, particularmente mediada por linfocitos T (PKC  $\theta$  and  $\alpha$ ); y crecimiento y memoria de fibroblastos (PKC  $\delta$  y  $\zeta$ ). El papel de PKC  $\epsilon$  también está implicado en la percepción del dolor. Los inhibidores de PKC también pueden usarse para tratar una enfermedad o trastorno ocular que implica eventos inflamatorios y/o neovasculares.  
25

Los compuestos en cuestión pueden usarse en el tratamiento de patologías de mamíferos (especialmente seres humanos) caracterizadas por actividad aberrante y elevada de una isozima de PKC en un tejido en comparación con un tejido no enfermo del mismo origen. Las isozimas de PKC y patologías y/o funciones biológicas susceptibles de  
30 terapia por inhibición de la actividad de la isozima PKC incluyen, pero no se limitan necesariamente a: PKC  $\alpha$  (enfermedades celulares hiperproliferativas, tal como cáncer); PKC  $\beta$ I y PKC  $\beta$ II (hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca); PKC  $\gamma$  (gestión del dolor); PKC  $\delta$  (isquemia, hipoxia (por ejemplo, tal como en infarto de miocardio y en accidente cerebrovascular); apoptosis inducida por irradiación UV; y crecimiento aberrante de fibroblastos (por ejemplo, como puede ocurrir en la cicatrización de heridas); PKC  $\epsilon$  (gestión del dolor, disfunción miocárdica); PKC  $\theta$  (enfermedades del sistema inmune, particularmente aquellas que implican respuestas mediadas por linfocitos T); Y  
35 PKC  $\zeta$  (memoria y crecimiento de fibroblastos).  
40

#### *PKC theta*

PKC  $\theta$  se expresa predominantemente en el tejido linfoide y el músculo esquelético. PKC  $\theta$  se expresa selectivamente en linfocitos T y desempeña un papel en la activación de linfocitos T maduros. Se ha demostrado que PKC  $\theta$  está implicada en la activación de linfocitos T mediada por el receptor de linfocitos T (TCR), pero no es esencial durante el desarrollo de timocitos dependiente de TCR. PKC  $\theta$ , pero no otras isoformas PKC, se transloca al sitio de contacto celular entre linfocitos T específicos de antígeno y células que presentan antígeno (APC), donde se encuentra con el TCR en el núcleo central de la activación de linfocitos T. La isozima PKC  $\theta$ , pero no la isozima  $\alpha$ ,  $\epsilon$ , o  $\zeta$ , pueden activar selectivamente un gen indicador del promotor FasL y regular positivamente la expresión de ARNm o superficie celular de FasL endógeno. Por otro lado, PKC  $\theta$  y  $\epsilon$  gamma pueden promover la supervivencia de los linfocitos T mediante la protección de las células procedentes de la apoptosis inducida por Fas, y este efecto protector se medió promoviendo la fosforilación dependiente de p90Rsk del miembro BCL-2 de la familia BAD. Por lo tanto, PKC  $\theta$  parece desempeñar un doble papel regulador en la apoptosis de linfocitos T.  
45  
50  
55

Los inhibidores de PKC  $\theta$  pueden encontrar uso en el tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos T, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, psoriasis y lupus eritematoso, y enfermedad inflamatoria tal como asma y enfermedades inflamatorias intestinales.

60 La PKC  $\theta$  es una diana farmacéutica para la inmunosupresión en trasplantes y enfermedades autoinmunitarias (Isakov et al., (2002) Annual Review of Immunology, 20, 761-794). La publicación PCT WO2004/043386 identifica a PKC  $\theta$  como una diana para el tratamiento de rechazo de trasplante y de esclerosis múltiple. PKC  $\theta$  también desempeña un papel en la enfermedad inflamatoria intestinal (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005), 313 (3), 962-982), asma (WO 2005062918), y lupus (Current Drug Targets: Inflammation & Allergy (2005), 4 (3), 295-298).  
65

Además, PKC  $\theta$  está altamente expresada en tumores estromales gastrointestinales (Blay, P. et al., Clinical Cancer Research, 10, 12, Pt. 1), se ha sugerido que PKC  $\theta$  es una diana molecular para el tratamiento de cáncer gastrointestinal (Wiedmann, M. et al. (2005) Actual Drug Drug Targets 5 (3), 171).

5 Los experimentos inducidos en ratones desactivados PKC  $\theta$  gamma llevaron a la conclusión de que la inactivación de PKC  $\theta$  evitaba los defectos inducidos por la grasa en la señalización de insulina y el transporte de glucosa en el músculo esquelético (Kim J. et al, 2004, The J. of Clinical Investigation 114 (6), 823). Estos datos indican que PKC  $\theta$  es una diana terapéutica para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, y por lo tanto, los inhibidores de PKC  $\theta$  pueden ser útiles para tratar dicha enfermedad.

10

Aplicaciones terapéuticas

Los presentes compuestos son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que está mediado o exacerbado por la actividad de una PKC en un sujeto que necesita tratamiento. Además, los compuestos son útiles para tratar una enfermedad o trastorno que está asociado con una activación de linfocitos T aberrantes o indeseable de otro modo en un sujeto.

15

También se describen en el presente documento métodos para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión, incluyendo una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para tratar la inflamación. Las enfermedades inflamatorias contempladas para la terapia incluyen inflamación aguda y crónica mediada o exacerbada por actividad de PKC.

20

También se describen aquí métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmunitari en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto en cuestión, incluyendo una sal o solvato o estereoisómero del mismo, para tratar la enfermedad autoinmunitaria.

25

También se describen en el presente documento métodos para tratar una enfermedad o trastorno ocular que implica eventos inflamatorios y/o neovasculares mediante la administración de un compuesto en cuestión, incluyendo una sal o solvato o estereoisómero del mismo, en una cantidad eficaz.

30

Las enfermedades o condiciones de interés para el tratamiento de acuerdo con la presente descripción incluyen pero sin limitación, aterosclerosis, oclusión vascular debida a lesión vascular tal como angioplastia, reestenosis, obesidad, síndrome X, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del SNC tales como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedades infecciosas tales como: sida, choque séptico o síndrome de dificultad respiratoria en adultos, lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia gotosa, fallo renal o lesión cerebral traumática, choque traumático, por ejemplo, lesión cerebral traumática;

35

Las enfermedades o condiciones adicionales de interés para el tratamiento de acuerdo con la presente descripción incluyen pero sin limitación, enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos mediados por linfocitos T o enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, artrosis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con la misma, rechazo de trasplante, enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades mediadas inmunológicamente, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas (tales como, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis de contacto irritante y dermatitis eczematosas adicionales, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias oculares (tal como síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveítis), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre y alergias.

45

Los compuestos en cuestión también pueden usarse para prevenir o tratar o retrasar enfermedades y trastornos oculares que implican inflamación y/o neovascularización. Las enfermedades o trastornos oculares que implican eventos inflamatorios y/o neovasculares incluyen, pero sin limitación, degeneración macular (AMD), enfermedades oculares diabética, uveítis, neuritis óptica, edema ocular, angiogénesis ocular, retinopatía isquémica, neuropatía óptica isquémica anterior, neuropatía óptica y neuritis, edema macular, edema macular cistoide (CME), enfermedad o trastorno retiniano, tal como desprendimiento retiniano, retinitis pigmentaria (RP), enfermedad de Stargart, degeneración retinal viteliforme de Best, amaurosis congénita de Leber y otras degeneraciones hereditarias de la retina, distrofia del fundus de Sorsby, miopía patológica, retinopatía de prematuridad (ROP), neuropatía óptica hereditaria de Leber, trasplante de córnea o cirugía corneal refractiva, queratoconjuntivitis u ojo seco.

55

En general, los trastornos proliferativos celulares tratables con el compuesto en cuestión desvelado en el presente documento se refieren a cualquier trastorno caracterizado por una proliferación celular aberrante. Estos incluyen diversos tumores y cánceres, ya sean benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Las propiedades específicas de los cánceres, tales como la invasión o metástasis en el tejido, pueden usarse como diana usando los métodos descritos en el presente documento. Los trastornos proliferativos celulares incluyen una diversidad de

60

65

cánceres, incluyendo, entre otras, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, carcinoma de pulmón escamosas, y adenocarcinoma.

En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo celular tratado es una neoplasia hematopoyética, que es el crecimiento aberrante de células del sistema hematopoyético. Las neoplasias malignas hematopoyéticas pueden tener su origen en células madre pluripotentes, células progenitoras multipotentes, células progenitoras oligopotentes dedicadas, células precursoras, y células diferenciadas terminalmente implicadas en la hematopoyesis. Se cree que algunas neoplasias malignas hematológicas surgen a partir de células madre hematopoyéticas, que tienen la capacidad de auto-renovarse. Por ejemplo, las células capaces de desarrollar subtipos específicos de leucemia mieloide aguda (AML) tras el trasplante muestran los marcadores de superficie celular de células madre hematopoyéticas, implicando a las células madre hematopoyéticas como fuente de células leucémicas. Las células blásticas que no tienen un marcador celular característico de las células madre hematopoyéticas parecen ser incapaces de establecer tumores tras el trasplante (Blair et al., 1997, Blood 89:3104-3112). El origen de células madre de ciertas neoplasias malignas hematológicas también encuentra apoyo en la observación de que se pueden encontrar anomalías cromosómicas específicas asociadas con tipos particulares de leucemia en células normales de linaje hematopoyético. así como células blásticas leucémicas. Por ejemplo, la translocación recíproca t(9q34;22q11) asociada con aproximadamente el 95 % de la leucemia mielógena crónica parece estar presente en las células del linaje mieloide, eritroide y linfoide, lo que sugiere que la aberración cromosómica se origina en células madre hematopoyéticas. Un subgrupo de células en determinados tipos de CML muestra el fenotipo de marcador celular de las células madre hematopoyéticas.

Aunque normalmente las neoplasias hematopoyéticas se originan a partir de células madre, las células progenitoras dedicadas o células más diferenciadas terminalmente de un linaje del desarrollo pueden ser también la fuente de algunas leucemias. Por ejemplo, la expresión forzada de la proteína de fusión Bcr/Abl (asociada con la leucemia mielógena crónica) en células progenitoras mieloides o progenitoras de granulocitos/macrófagos produce una afección similar a la leucemia. Por otra parte, algunas aberraciones cromosómicas asociadas con subtipos de leucemia no se encuentran en la población celular con un fenotipo de marcadores de las células madre hematopoyéticas, pero se encuentran en una población celular que muestra marcadores de un estado más diferenciado de la ruta hematopoyética (Turhan et al., 1995, Blood 85:2154-2161). Por lo tanto, aunque las células progenitoras dedicadas y otras células diferenciadas puedan tener un potencial de división celular limitado, las células leucémicas pueden haber adquirido la capacidad para crecer de manera no regulada, imitando en algunos casos las características de auto-renovación de las células madre hematopoyéticas (Passegue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9).

En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia linfoide, donde las células anormales proceden de y/o muestran el fenotipo característico de células del linaje linfoide. Las neoplasias linfoides pueden subdividirse en neoplasias de linfocitos B, neoplasias de linfocitos T y de células NK, y linfoma de Hodgkin. Las neoplasias de linfocitos B pueden subdividirse además en neoplasias de linfocitos B precursoras y en neoplasias de linfocitos B maduros/periféricos. Las neoplasias ilustrativas de linfocitos B son leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos B (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B precursoras), mientras que las neoplasias ilustrativas de linfocitos B maduros/periféricos son la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma linfocítico de linfocitos B pequeños, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de linfocitos B de la zona marginal esplénica, tricoleucemia, mieloma/plasmacitoma de células plasmáticas, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal de tipo MALT, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, linfoma folicular, linfoma del manto celular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma mediastinal de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Las neoplasias de linfocitos T y de células NK se subdividen además en neoplasias de linfocitos T precursoras y neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos). La neoplasia precursora de linfocitos T es el linfoma/leucemia linfoblástica T precursor (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T precursoras), mientras que las neoplasias de linfocitos T maduros ejemplares (periféricos) son leucemia prolinfocítica de linfocitos T y leucemia linfocítica granular de linfocitos T, leucemia de células NK agresivas, linfoma/leucemia de linfocitos T adultos (HTLV-1); linfoma de células NK/linfocitos T extranodal, tipo nasal, linfoma de linfocitos T de enteropatía, linfoma de linfocitos T gamma delta hepatoesplénicos, linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea, micosis fungoides/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes, linfocitos T/células nulas, de tipo primario continuo, linfoma de linfocitos T periféricos, no caracterizado de otro modo, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, linfoma anaplásico de células grandes, linfocitos T/células nulas, de tipo sistémico principal. El tercer miembro de las neoplasias linfoides es el linfoma de Hodgkin, también citado como enfermedad de Hodgkin. Los diagnósticos ilustrativos de esta clase que pueden tratarse con los compuestos incluyen, entre otras, linfoma de Hodgkin predominante en linfocitos nodulares, y diversas formas tradicionales de la enfermedad de Hodgkin, cuyos miembros ilustrativos son el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta, y linfoma de Hodgkin con agotamiento linfocitario.

En algunas realizaciones, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia mieloide. Este grupo comprende una gran clase de trastornos proliferativos celulares que implican o muestran el fenotipo característico de las células del linaje mieloide. Las neoplasias mieloides se pueden subdividir en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, y leucemias mieloides agudas. Las enfermedades mieloproliferativas ejemplares son la leucemia mielógena crónica (por ejemplo, el cromosoma de

Filadelfia positivo (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrófila crónica, síndrome eosinófilo crónico e hipofisiofilico de leucemia crónico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas ejemplares son leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica, y leucemia mielomonocítica juvenil. Los síndromes mielodisplásicos ejemplares son anemia refractaria, con sideroblastos anillados y sin sideroblastos anillados, citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia multilineal, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con exceso de blásticas, síndrome 5q y síndrome mielodisplásico con t(9; 12)(q22; p12) (fusión TEL-Syk, véase, por ejemplo, Kuno et al., 2001, Blood 97:1050).

En algunas realizaciones, la composición puede usarse para tratar leucemias mieloides agudas (AML), que representan una clase grande de neoplasias mieloides que tienen su propia subdivisión de trastornos. Estas subdivisiones incluyen, entre otras, AML con translocaciones citogenéticas recurrentes, AML con displasia multilineal, y otras AML no categorizadas de otro modo. Las AML ejemplares con translocaciones citogenéticas recurrentes incluyen, entre otras, AML con t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa), AML con eosinófilos de médula ósea anormal (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), y AML con anomalías 11q23 (MLL). Un ejemplo de LMA con displasia multilineal son aquellas que están asociadas con o sin síndrome mielodisplásico previo. Otras leucemias mieloides agudas no clasificadas dentro de cualquier grupo definible incluyen, AML mínimamente diferenciada, AML sin maduración, AML con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia basófila aguda y panmielosis aguda con mielofibrosis.

En algunas realizaciones, los trastornos proliferativos celulares comprenden tumores mediados víricamente. Estos pueden surgir de la infección de las células por un virus oncogénico que tiene la capacidad de transformar una célula normal en una célula tumoral. Debido a que las tasas de infección vírica superan con mucho el número de incidencia real de la transformación celular, la transformación mediada por virus actúa generalmente junto con otros factores celulares para generar una célula tumoral transformada. Por lo tanto, un tumor mediado por virus no requiere que el virus sea el único agente causante del trastorno proliferativo celular, sino que la infección viral o la presencia persistente de virus se asocia con la generación del tumor. En general, los tumores donde el agente causal es un virus típicamente tienen expresión continua de un número limitado de genes víricos y que estos oncogenes víricos, expresados como parte de la infección vírica o persistencia del virus, alteran la expresión génica celular normal y las rutas de transducción de señales. Sin desear quedar ligado por la teoría, los oncogenes virales implicados en la transformación celular parecen interrumpir cuatro procesos celulares principales: receptores de superficie celular que interactúan con factores de crecimiento y la matriz extracelular, redes de señalización transmembrana, elementos citosólicos tales como proteínas solubles y segundos mensajeros, y proteínas nucleares incluyendo proteínas de unión al ADN y factores que funcionan directa e indirectamente en la regulación y replicación de genes.

En algunas realizaciones, el tumor mediado por virus que se puede tratar con el compuesto objeto descrito en el presente documento, con cualquier virus que codifique un motivo de activación basado en tirosina inmunoreceptora (ITAM) capaz de modular la actividad de Syk. Este motivo, como se ha indicado anteriormente, se refiere a un motivo de secuencia de aminoácidos conservado que funciona interactuando con y activando tirosina cinasas no receptoras. Los motivos de ITAM se encuentran, entre otras, en las cadenas p e y de FcεRI, la subunidad ε del receptor de linfocitos T, e inmunoglobulina β (Igβ) e Igα del receptor de linfocitos B. El motivo de la secuencia canónica es típicamente Yxx(L/I)x.sub.6-8Yxx(L/I), en la que x representa cualquier aminoácido. En general, los residuos de tirosina en el motivo están implicados en la señalización de ITAM y son sustratos para la fosforilación por la familia de cinasas Src. La forma fosforilada de ITAM funciona como sitios de interacción para SH2 (dominio de homología src) que contiene proteínas de señalización, tales como cinasas Syk/ZAP-70. Además de su presencia en una diversidad de moléculas celulares de superficie celular, las secuencias de ITAM se han identificado en proteínas codificadas víricamente. A la vista de las descripciones en el presente documento que indican la función de la cinasa Syk como un oncogén los tumores asociados con virus que llevan genes que codifican proteínas con secuencias de ITAM pueden tratarse con compuestos inhibidores de Syk.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, el tumor mediado por virus tratado con los compuestos en cuestión está asociado con el sarcoma de Kaposi (KS) asociado al virus del herpes, un virus linfotrópico implicado en el sarcoma de Kaposi, una enfermedad rara encontrada en una mayor incidencia entre la población infectada con VIH. El virus del herpes asociado con KS codifica una proteína transmembrana denominada KI que tiene una secuencia parecida al motivo de activación basada en tirosina inmunorreceptor (ITAM). Se piensa que el producto del gen KI actúa de una manera constitutiva a través de su ectodominio rico en cisteína para activar Syk y su cinasa relacionada Zap-70 (Lagunoff, M. et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96(10):5704-5709). En apoyo adicional a los métodos del presente documento, los ratones transgénicos que llevan el gen KI parecen aumentar la incidencia de ciertos sarcomas y linfomas en un animal infectado, indicando un papel para la actividad KI en la oncogénesis (Prakash et al., 2002, J. Natl. Cancer Inst. 94:926-35).

En algunas realizaciones, el tumor mediado por virus está asociado con el virus de Epstein Barr (EBV). El virus Epstein Barr es un miembro de la familia Herpesviridae que, tras la infección primaria, se replica en las células epiteliales de la orofaringe e infecta los linfocitos B recirculantes. La infección puede conducir a una mononucleosis infecciosa aguda, también conocida como fiebre glandular. La mononucleosis infecciosa es una enfermedad linfoproliferativa benigna caracterizada por inmunosupresión transitoria y una expansión de linfocitos atípicos, la

mayoría de los cuales son linfocitos T CD8+. En estos linfocitos T, el EBV establece una infección latente pero persistente durante la cual se expresa un conjunto selecto de genes víricos. El genoma entero puede persistir en los linfocitos que proliferan como ADN episómico. La infección por EBV se asocia con linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y leucemia de linfocitos T adultos.

5 La proteína LMP2A codificada por el genoma de EBV es una proteína transmembrana pensada para desempeñar un papel en el mantenimiento de la latencia del virus EBV después de la infección. Consiste en una cola amino terminal extendida, 12 dominios de extensión de membrana y un dominio citoplásmico. La región amino terminal contiene el motivo ITAM, que permite la interacción de LMP2A con la cinasa Syk (Fruehling et al., 1997, *Virology*, 235:241-251).  
 10 LMP2A parece regular la cinasa Syk en las células linfoides para promover la supervivencia de los linfocitos B y mantener la latencia. Debido a que Syk desempeña un papel en las rutas de transducción de señales que regulan otras rutas de señalización, tales como PI-3K, BLNK, y fosfolipasa  $\gamma$ 2 y está implicada en el aumento de la supervivencia de células linfoides, la activación de Syk impropia a través de la proteína LMP2A u otros efectores mediados por virus pueden jugar un papel en la inducción de linfoproliferación aberrante (Caldwell et al., 2000, *J Virol* 74(19):9115; Caldwell et al., 1998, *Immunity* 9:405)).

En algunas realizaciones, el tumor mediado por virus a tratar con la composición objeto está asociado con el virus linfotrópico de linfocitos T humanos (virus HTLV-1), un retrovirus de la misma clase de virus que el virus del sida, HIV-1. El virus es trópico para los linfocitos T CD4+, aunque los linfocitos T CD8+ también pueden servir como depósito vírico. La infección por HTLV-1 está asociada, entre otras, a la leucemia/linfoma de linfocitos T adultos (ATLL) y a una serie de trastornos de linfocitos diferentes. Durante la infección por HTLV-1, Syk se expresa en las células infectadas mientras que la expresión de la cinasa relacionada con Syk, ZAP-70, está ausente (Weil et al., 1999, *J. Virol.* 73(5):3709-17). La desregulación de varias cinasas, incluyendo Syk, está implicada en la inducción mediada por HTLV-1 de la leucemia de linfocitos T adultos.

25 En algunas realizaciones, el tumor mediado por virus está asociado con el virus del tumor mamario (MTV). Las secuencias ITAM se encuentran dentro del gen Env del virus del tumor mamario murino (MMTV), un retrovirus tipo B identificado como un agente etiológico para el cáncer de mama en ratones. Las células epiteliales mamarias de ratón transfectadas con el gen MMTV Env mostraron características de un fenotipo transformado, tales como la formación de colonias en soft agar y la invasividad en preparaciones de membrana basal (Katz et al., 2005, *J Exp Med.* 201(3):431-9). Las secuencias pseudovíricas del tumor mamario murino están también presentes en cánceres humanos, tales como cáncer de mama y linfomas de linfocitos T (Wang et al., 2000, *Clinical Cancer Res.* 6:1273-1278), y correlacionados con la tumorigénesis ya que estas secuencias no se observan en la mayoría del tejido mamario normal.

35 Debe apreciarse que el uso de la composición objeto para tratar tumores víricamente mediados no se limita a tumores asociados con los virus especificados anteriormente. Tal como se observa, cualquier tumor asociado con un virus oncogénico en el que Syk se activa como parte de su mecanismo oncogénico, independientemente de que implique o no secuencias de ITAM, puede ser dirigido utilizando los compuestos en cuestión.

40 Caracterización de propiedades funcionales

Los siguientes son ensayos ejemplares útiles en la caracterización de las actividades de un compuesto de interés.

45 A. *In Vitro*

#### 1. *Ensayo de proteína cinasa C*

50 la inhibición de la actividad de PKC se midió mediante el control de la producción de péptido fosforilado por polarización de fluorescencia a diferentes concentraciones del inhibidor. Las reacciones se realizaron en un formato de placa de 96 pocillos con un volumen total de 20  $\mu$ l que contiene HEPES 20 mM, pH 7,4,  $MgCl_2$  5 mM,  $CaCl_2$  0,2 mM, DTT 1 mM, Brij-35 al 0,02 %, 0,1 mg/ml de fosfatidilserina, 0,02 mg/ml de dioleoil-sn-glicerol y 5  $\mu$ M cada uno de ATP y el sustrato peptídico. Los compuestos se diluyeron primero en serie en DMSO y después se transfirieron a una solución que contiene las concentraciones anteriores de HEPES,  $MgCl_2$ ,  $CaCl_2$ , DTT y Brij-35 para producir 5x  
 55 soluciones de compuesto en DMSO al 2 %, que se añadió después a la solución de reacción. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de PKC a una concentración típica como se describe en la tabla a continuación, y luego se dejaron a temperatura ambiente durante 20 min. Al final de este tiempo, se añadió una combinación de reactivos de enfriamiento (EDTA) y de detección (marcador peptídico y anticuerpo) usando el protocolo de Invitrogen P2748 (Carlsbad, CA), un kit de ensayo de polarización de fluorescencia de la proteína cinasa C. Después de un período de incubación de 30 minutos, la cantidad de péptido fosforilado generado se midió por polarización de fluorescencia (Ex = 485 nm, Em = 535 nm) usando un instrumento Tecan Polarion (Suiza).



Tabla 4

	Sustrato peptídico	SEQ ID	Fuente enzimática	Concentración enzimática
PKC theta	RFARKGSLRQKNV	Seq ID No. 1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA, cat. #14-444	40 ng/ml
PKC epsilon	RFARKGSLRQKNV	Seq ID No. 1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA, cat. #14-518	50 ng/ml

## 2. Ensayos ELISA de IL-2, linfocitos T primarios humanos, anti-CD3+CD28+

5 *Aislamiento y cultivo de linfocitos T primarios humanos:* Los linfocitos T primarios humanos se prepararon como se indica a continuación. Se obtuvo sangre entera de un voluntario sano, se mezcló 1:1 con PBS, se estratificó sobre Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, Catálogo #17-1440-03) en una relación 2:1 de sangre/PBS:ficoll y se centrifugó durante 30 minutos a 4 °C a 1750 rpm. Las células en la interfaz suero:ficoll se recuperaron y se lavaron dos veces con 5 volúmenes de PBS. Estas células mononucleares de sangre periférica humana recién aisladas se cultivaron en medio de Yssel que contenía 40 U/ml de IL2 en un matraz pre-recubierto con 1 µg/ml de αCD3 y 5 µg/ml de αCD28 (CD3 anti-humano, BD Pharmingen Catálogo #555336, CD28 anti-humano, Beckman Coulter Catálogo #IM1376). Las células se estimularon durante 3-4 días, luego se transfirieron a un matraz nuevo y se mantuvieron en RPMI (RPMI-1640 con L-Glutamina, Mediatech, Inc., Herndon VA, cat. #10-040-CM) con FBS al 10 % y 40 U/ml de IL-2. Los linfocitos T primarios se lavaron dos veces con PBS para eliminar IL-2.

10 *Estimulación de linfocitos T primarios e IL2 ELISA:* Los linfocitos T primarios humanos (100.000 células por pocillo) se preincubaron con o sin compuesto de ensayo en medio de Yssel durante 1 hora a 37 °C. Después, las células se estimularon transfiriéndolas a placas de 96 pocillos de fondo redondo previamente recubiertas con 1 µg/ml de αCD3 y 5 µg/ml de αCD28. Para el ensayo de recuento, las células se estimulan adicionalmente añadiendo 8x soluciones madre de PMA e ionomicina en Ysels (para concentraciones finales de 0,5 ng/ml de PMA y 0,1 µM de ionomicina, ambos de Calbiochem). Las células se incubaron a 37 °C durante 24 horas antes de cosechar 100 µl de sobrenadantes para la cuantificación de IL-2 por ELISA utilizando un kit ELISA Duoset de IL-2 humana de R and D Systems, Cat. # DY202E.

## 3. Ensayo de proteína cinasa C

Los compuestos en cuestión se pueden ensayar en cuanto a actividad sobre diferentes isoformas de PKC de acuerdo con el siguiente método. El ensayo se lleva a cabo en una placa de microtitulación de fondo blanco de 384 pocillos transparente con superficie no aglutinante. La mezcla de reacción (25 µl) contiene 1,5 µM de un sustrato aceptor tridecapéptido que imita la secuencia pseudo-sustrato de PKC α con el reemplazo Ala→Ser, <sup>33</sup>P-ATP 10 µM, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 10 mM, CaCl<sub>2</sub> 0,2 mM, PKG a una concentración de proteína que varía de 25 a 400 ng/ml (dependiendo del isotipo usado), vesículas lipídicas (que contienen el 30 % en moles de fosfatidilserina, el 5 % en moles de DAG y el 65 % en moles de fosfatidilcolina) a una concentración final de lípidos de 0,5 mM, en tampón Tris-HCl 20 MM pH 7,4 + BSA al 0,1 %. La incubación se realiza durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se detiene la reacción añadiendo 50 µl de mezcla de parada (EDTA 100 mM, ATP 200 µM, Triton X-100 al 0,1 %, 0,375 mg/pocillo de perlas de SPA revestidas con estreptavidina en solución salina tamponada con fosfato sin Ca. Mg. Después de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente, se centrifuga la suspensión durante 10 minutos a 300 g. La radioactividad incorporada se mide en un contador Trilux durante 1 minuto. La medición de IC<sub>50</sub> se realiza de forma rutinaria incubando una dilución en serie del inhibidor a concentraciones que varían entre 1-1000 µM. Los valores de IC<sub>50</sub> se calculan a partir del gráfico mediante ajuste de curvas con el software XL Fit®.

### 4. Ensayo de proteína cinasa C α

45 La PKC α humana recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza en las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior.

### 5. Ensayo de proteína cinasa C β1

50 La PKC β1 humana recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza en las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior.

6. *Ensayo de proteína cinasa C  $\delta$* 

La PKC  $\delta$  humana recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza en las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior.

7. *Ensayo de proteína cinasa C  $\epsilon$* 

La PKC  $\epsilon$  humana recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza en las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior.

8. *Ensayo de proteína cinasa C  $\eta$* 

La PKC  $\eta$  humana recombinante se obtiene de PanVera y se utiliza en las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior.

9. *Ensayo de proteína cinasa C  $\theta$* 

La PKC  $\theta$  humana recombinante se usa en las condiciones de ensayo como se ha descrito anteriormente.

10. *Ensayo de coestimulación de CD28*

El ensayo se realiza con células Jurkat transfectadas con una construcción de gen promotor/indicador de interleucina-2 humana como se describe por Baumann G et al. en Proc. 1992; 24:43-8, sustituyendo el gen indicador de la  $\beta$ -galactosidasa por el gen de la luciferasa (de Wet J. et al., Mol. Cell. Biol. 1987, 7(2), 725-737). Las células se estimulan por anticuerpos acoplados en fase sólida o acetato de forbol miristato (PMA) y la ionomicina ionófora  $Ca^{++}$  como se indica a continuación. Para la estimulación mediada por anticuerpos, las placas de microtitulación Microlite TM1 I (Dynatech) se recubren con 3  $\mu$ g/ml de anticuerpos Fc de IgG de anti-ratón de cabra (Jackson) en 55  $\mu$ l de solución salina tamponada con fosfato (PBS) por pocillo durante tres horas a temperatura ambiente. Las placas se bloquean después de eliminar los anticuerpos por incubación con albúmina de suero bovino (BSA) al 2 % en PBS (300  $\mu$ l por pocillo) durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con 300  $\mu$ l de PBS por pocillo, se añaden 10 ng/ml de anticuerpos de receptor anti-linfocitos T (WT31, Becton y Dickinson) y 300 ng/ml de anticuerpos anti-CD28 (15E8) en 50  $\mu$ l de BSA al 2 %/PBS como anticuerpos de estimulación y se incuban durante una noche a 4 °C. Finalmente, las placas se lavan tres veces con 300  $\mu$ l de PBS por pocillo. Se preparan siete diluciones en serie de tres veces de los compuestos de ensayo por duplicado en medio de ensayo (RPMI 1640/suero fetal de ternera al 10 % (FCS) que contiene 2-mercaptoetanol 50  $\mu$ M, 100 unidades/ml de penicilina y 100  $\mu$ g/ml de estreptomina) en placas separadas, se mezclan con células Jurkat transfectadas (clon K22 290\_H23) y se incuban durante 30 minutos a 37 °C en  $CO_2$  al 5 %. Después, se transfirieron 100  $\mu$ l de esta mezcla que contenía  $1 \times 10^5$  células a las placas de ensayo recubiertas con anticuerpo. En paralelo, se incuban 100  $\mu$ l con 40  $\mu$ g/ml de PMA y 2  $\mu$ M de ionomicina. Después de la incubación durante 5,5 horas a 37 °C en  $CO_2$  al 5 %, el nivel de luciferasa se determina por medición de la bioluminiscencia. Las placas se centrifugan durante 10 minutos a 500 g y se elimina el sobrenadante por agitación. Se añade (20  $\mu$ l por pocillo) tampón de lisis que contiene Tris-fosfato 25 mM, pH 7,8, DTT 2 mM, ácido 1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-tetraacético 2 mM, glicerol al 10 % (v/v) y Triton X-100 al 1 % (v/v). Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo agitación constante. La actividad de la luciferasa se evalúa con un lector de bioluminiscencia (Labsystem, Helsinki, Finlandia) después de la adición automática de 50  $\mu$ l por tampón de reacción de luciferasa de pocillo que contiene Tricina 20 mM,  $(MgCO_3)_4Mg(OH)_2$  1,07 mM x 5H<sub>2</sub>O, MgSO<sub>4</sub> 2,67 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 33,3 mM, coenzima A 270  $\mu$ M, luciferina 470  $\mu$ M (Chemie Brunschwig AG), ATP 530  $\mu$ M, pH 7,8. El tiempo de retardo es de 0,5 segundos, el tiempo total de medición es de 1 o 2 segundos. Los valores de control bajos son unidades de luz de células estimuladas con PMA o receptor anti-linfocitos T, los controles altos son de células estimuladas con receptor anti-linfocitos T/anti-CD28 o PMA/ionomicina sin ninguna muestra de ensayo. Los controles bajos se restan de todos los valores. La inhibición obtenida en presencia de un compuesto de ensayo se calcula como porcentaje de inhibición del control alto. La concentración de los compuestos de ensayo que da como resultado una inhibición del 50 % ( $IC_{50}$ ) se determina a partir de las curvas dosis-respuesta.

11. *Ensayo de proliferación de médula ósea (BM)*

Se incuban células de médula ósea de ratones CBA (2,5 x 10<sup>4</sup> células por pocillo en placas de microtitulación de cultivo de tejidos de fondo plano) en 100  $\mu$ l de medio RPMI que contiene FCS al 10 %, 100 U/ml de penicilina, 100  $\mu$ g/ml de estreptomina (Gibco BRL, Basel, Suiza), 50 tJM de 2-mercaptoetanol (Fluke, Buchs, Suiza), un medio acondicionado WEHI-3 (7,5 % v/v) y un medio acondicionado L929 (3% v/v) como fuente de factores de crecimiento y compuestos diluidos en serie. Se realizan siete etapas de dilución de tres veces en duplicados por compuesto de ensayo. Después de cuatro días de incubación se añade 1  $\mu$ Ci de <sup>3</sup>H-timidina. Las células se recogen después de un período de incubación adicional de cinco horas, y la <sup>3</sup>H-timidina incorporada se determina según procedimientos estándar. Los medios acondicionados se preparan como se indica a continuación. Las células WEHI-3 1 (ATCC TIB68) y las células L929 (ATCC CCL 1) se cultivan en medio RPMI hasta confluencia durante 4 días y una semana, respectivamente. Las células se recogen, se suspenden de nuevo en los mismos matraces de cultivo en medio C

que contiene FCS al 1 % (Schreier y Tees 1981) para las células WEHI-3 y medio RPMI para las células L929 y se incuban durante 2 días (WEHI-3) o una semana (L929). El sobrenadante se recoge, se filtra a través de 0,2  $\mu\text{m}$  y se almacena en alícuotas a -80 °C. Se usan cultivos sin compuestos de ensayo y sin sobrenadantes WEHI-3 y L929 como valores bajos de control. Los valores de control bajos se restan de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra se toman como el 100 % de proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición de las muestras y se determinan las concentraciones requeridas para una inhibición del 50 % (valores de  $\text{IC}_{50}$ ).

#### 12. Reacción alogénica de linfocitos mixtos (MLR)

La MLR bidireccional se lleva a cabo según procedimientos estándar (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 y Meo T. et al., Immunological Methods, Nueva York, Academic Press, 1979, 227-39). En resumen, se incuban células de bazo de ratones CBA y BALB/c ( $1,6 \times 10^5$  células de cada cepa por pocillo en placas de microtitulación de cultivo tisular de fondo plano,  $3,2 \times 10^5$  en total) en medio RPMI que contiene FCS al 10 %, 100 U/ml de penicilina, 100  $\mu\text{g/ml}$  de estreptomocina (Gibco BRL, Basel, Suiza), 2-mercaptoetanol 50  $\mu\text{M}$  (Fluka, Buchs, Suiza) y compuestos diluidos en serie. Se realizan siete etapas de dilución de tres veces en duplicados por compuesto de ensayo. Después de cuatro días de incubación se añade 1  $\mu\text{Ci}$  de  $^3\text{H}$ -timidina. Las células se recogen después de un período de incubación adicional de cinco horas, y la  $^3\text{H}$ -timidina incorporada se determina según procedimientos estándar. Los valores de fondo (control bajo) de la MLR son la proliferación de células BALB/c en solitario. Los controles bajos se restan de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra se toman como el 100 % de proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición de las muestras y se determinan las concentraciones requeridas para una inhibición del 50 % (valores de  $\text{IC}_{50}$ ).

#### B. *In vivo*

##### 25 *Modelo de trasplante de corazón*

La combinación de cepas usada: Lewis macho (haplotipo  $\text{RT}^1$ ) y BN (haplotipo  $\text{RT}^1$ ). Los animales se anestesian utilizando isoflurano inhalatorio. Después de la heparinización de la rata donante a través de la vena cava inferior abdominal con extracción de sangre simultánea a través de la aorta, se abre el tórax y el corazón se enfría rápidamente. La aorta se liga y se divide distal a la primera ramificación y el tronco braquiocefálico se divide en la primera bifurcación. La arteria pulmonar izquierda se liga y se divide y el lado derecho se divide pero se deja abierto. Todos los demás vasos se diseccionan libres, se ligan y se dividen, y el corazón del donante se retira en solución salina helada.

El receptor se prepara por disección y pinzamiento cruzado de la aorta abdominal infra-renal y la vena cava. El injerto se implanta con anastomosis de extremo a extremo, utilizando sutura de monofilamento 1010, entre el tronco braquiocefálico donante y la aorta receptora y la arteria pulmonar derecha donante a la vena cava receptora. Las pinzas se retiran, el injerto se amarra retroabdominalmente, el contenido abdominal se lava con solución salina caliente, y el animal se cierra y se deja recuperar bajo una lámpara de calentamiento. La supervivencia del injerto se controla mediante la palpación diaria del corazón del donante que golpea a través de la pared abdominal. El rechazo se considera completo cuando se detiene el latido del corazón. La supervivencia del injerto se controla en animales tratados con compuestos.

##### 45 *Modelo de injerto frente a huésped*

Las células del bazo ( $2 \times 10^7$ ) de ratas Wistar/F se inyectan por vía subcutánea en la almohadilla posterior derecha de ratas híbridas F1 (Wistar/F x Fischer 344). La almohadilla izquierda no se trata. Los animales se tratan con los compuestos de ensayo durante 4 días consecutivos (0-3). Los ganglios linfáticos poplíteos se eliminan el día 7 y se determinan las diferencias de peso entre dos ganglios linfáticos correspondientes. Los resultados se expresan como la inhibición de la ampliación de los ganglios linfáticos (dada en porcentaje) comparando las diferencias de peso de los ganglios linfáticos en los grupos experimentales con la diferencia de peso entre los ganglios linfáticos correspondientes de un grupo de animales no tratados con un compuesto de ensayo. En ciertos casos, el compuesto de ensayo es un inhibidor selectivo de PKC. Por ejemplo, los compuestos descritos que son particularmente útiles para tratar la enfermedad del injerto contra huésped y los trastornos relacionados son inhibidores selectivos de la PKC  $\alpha$  y  $\theta$ .

#### Aplicaciones de investigación

Dado que los compuestos en cuestión pueden inhibir una actividad de PKC, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación. La presente divulgación también proporciona un método para usar compuestos en cuestión como una herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o una muestra, o para descubrir nuevos compuestos químicos que puedan inhibir una actividad de PKC.

La divulgación proporciona un método para estudiar un sistema biológico o una muestra que se sabe que comprende PKC, comprendiendo el método: (a) poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de

fórmulas I-XIII o una sal o solvato o estereoisómero del mismo; y (b) determinar los efectos de la inhibición causados por el compuesto en la muestra biológica.

5 Cualquier muestra biológica adecuada que tenga PKC puede emplearse en tales estudios, que se pueden realizar *in vitro* o *in vivo*. Las muestras biológicas representativas adecuadas para dichos estudios incluyen, pero sin limitación, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos, etc.), y similares, siendo particularmente interesantes los mamíferos.

10 Cuando se usa como herramienta de investigación, una muestra biológica que comprende PKC se pone normalmente en contacto con una cantidad que inhibe la actividad de PKC de un compuesto en cuestión. Después de que se exponga la muestra biológica al compuesto, los efectos de la inhibición de una actividad de PKC se determinan usando procedimientos y equipos convencionales, tales como los ensayos aquí descritos. La exposición incluye el contacto de la muestra biológica con el compuesto o la administración del compuesto a un sujeto. La etapa de determinación pueden implicar medir una respuesta (un análisis cuantitativo) o puede implicar efectuar una observación (un análisis cuantitativo). Medir una respuesta implica, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto en la muestra biológica usando procedimientos y equipamiento convencionales, tales como ensayos de unión a radioligandos y cambios mediados por ligandos de medición en ensayos funcionales. Pueden usarse los resultados del ensayo para determinar el nivel de actividad así como la cantidad de compuesto necesario para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad de inhibición de la actividad de PKC.

20 Además, los compuestos en cuestión pueden usarse como herramientas de investigación para evaluar otros compuestos químicos y, por lo tanto, también son útiles en ensayos de selección para descubrir, por ejemplo, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen una actividad inhibidora de PKC. De esta manera, se puede usar un compuesto en cuestión como estándar en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con los compuestos en cuestión para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen una actividad aproximadamente igual o superior, en caso de haberla. Por ejemplo, los datos de IC<sub>50</sub> para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se comparan con los datos de IC<sub>50</sub> para un compuesto en cuestión para identificar aquellos compuestos de ensayo que tienen las actividades deseadas, por ejemplo, compuestos de ensayo que tienen una IC<sub>50</sub> aproximadamente igual o superior a un compuesto en cuestión, en caso de haberlo.

25 Esto incluye, en forma de realizaciones separadas, tanto la generación de datos comparativos (usando los ensayos adecuados) y el análisis de datos de ensayo para identificar compuestos de ensayo de interés. Por lo tanto, un compuesto de ensayo puede evaluarse en un ensayo biológico, mediante un método que comprende las etapas de: (a) llevar a cabo un ensayo biológico con un compuesto de ensayo para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico con un compuesto en cuestión para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se lleva a cabo antes, después o de manera concurrente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos que pueden usarse para la generación de datos de comparación se desvelan en el presente documento, tales como los ensayos de PKC.

#### Ejemplos

45 Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo preparar y usar las realizaciones, y no pretenden representar que los experimentos siguientes son todos o los únicos experimentos realizados. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio en peso, la temperatura está en grados Celsius, y la presión es o es casi atmosférica. Pueden usarse abreviaturas estándar. Los compuestos de referencia se indican con un rombo (♦).

55 (♦) EJEMPLO 1: 5-FLUORO-N2-[4-(4-METILPIPERAZINO)-3-TRIFLUOROMETIL]FENIL-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

60 Se disolvieron trifluoruro de 2-fluoro-5-nitrobenzo (2 g) y 1-metilpiperazina (2 ml) en metanol (5 ml). La solución amarilla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se evaporaron para dar trifluoruro de 2-(4-metilpiperazino)-5-nitrobenzo.

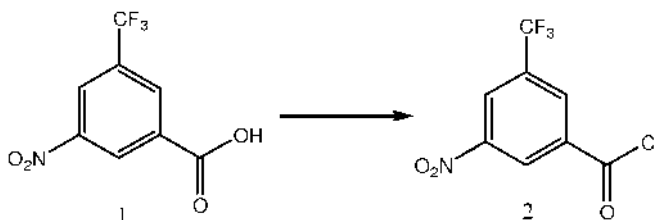
65 Se disolvió trifluoruro de 2-(4-Metilpiperazino)-5-nitrobenzo en metanol (100 ml) y a la solución se añadió Pd al 10 %-C. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno (~40 psi (2,72 atm.)) durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración sobre celite y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó para dar [4-(4-metilpiperazino)-3-trifluorometil]anilina (2,25 g, 91 % en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,19 (s, 3H), 2,38 (a,

4H), 2,70 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 5,31 (a, 2H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

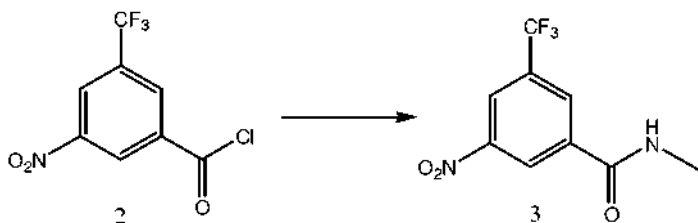
Se disolvieron 4-amino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (1 g) y 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina (1,5 g) en metanol (10 ml). La solución de reacción se agitó a ta durante una noche. La solución de reacción se evaporó y se cristalizó en acetato de etilo y hexanos para dar 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-4-pirimidinaamina sal HCl (1,65 g, 93%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6): δ 1,38 (s, 6H), 1,48 (s, 6H), 2,02 (m, 4H), 2,68 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,33 (a, 1H), 8,10 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 9,66 (a, 1H).

Se suspendieron 2-cloro-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-4-pirimidinaamina (300 mg) and [4-(4-metilpiperazino)-3-trifluorometil]anilina (300 mg) en isopropanol (1 ml) y TFA (5 gotas). La solución se calentó a 100 °C durante una noche, después, se enfría a temperatura ambiente. La solución se evaporó y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (NH3 2.0 M/MeOH en diclorometano = 2, 4, 6, 10%) para dar 5-fluoro-N2-[4-(4-metilpiperazino)-3-trifluorometil]fenil-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-2,4-pirimidinadiazina (440 mg, 84%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6): δ 1,04 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,44 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,41 (a, 4H), 2,76 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 4,29 (a, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H); <sup>19</sup>F RMN (282 MHz, DMSO-d6): δ -165,87, -59,89; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 524,43 (MH<sup>+</sup>).

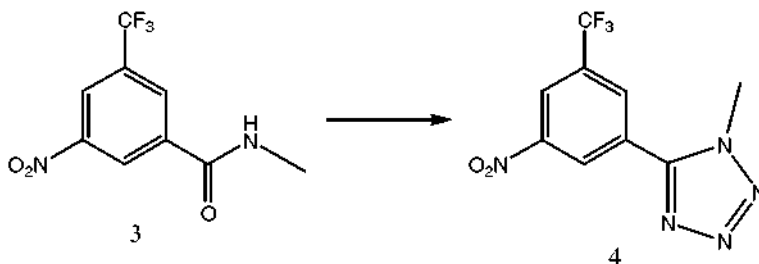
EJEMPLO 2: 5-FLUORO-N2-(3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA



Una solución de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico 1 (5,0 g, 21,3 mmol, 1 equiv.) en SOCl<sub>2</sub> (15 ml, 213 mmol, 10 equiv.) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente, se concentró a sequedad. El residuo se co-evaporó con tolueno 2x y se secó al vacío para proporcionar el Compuesto 2 (5,39 g, 100%) en forma de un aceite de color pardo.

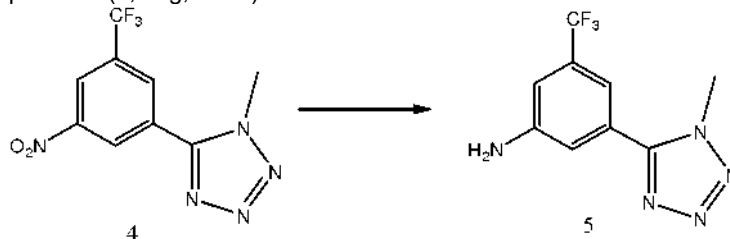


Una solución del Compuesto 2 (5,39 g, 21,3 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (40 ml) en un gas argón se enfrió a -10 °C (salmuera y hielo), y se añadió gota a gota diisopropiltilamina (20 ml, 106,3 mmol, 5 equiv.). Una solución de metilamina (THF 2 M, 32 ml, 64 mmol, 3 equiv.) se añadió lentamente gota a gota. La finalización de la reacción se confirmó por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua 2x, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el Compuesto 3 (4,51 g, 85%) en forma de un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

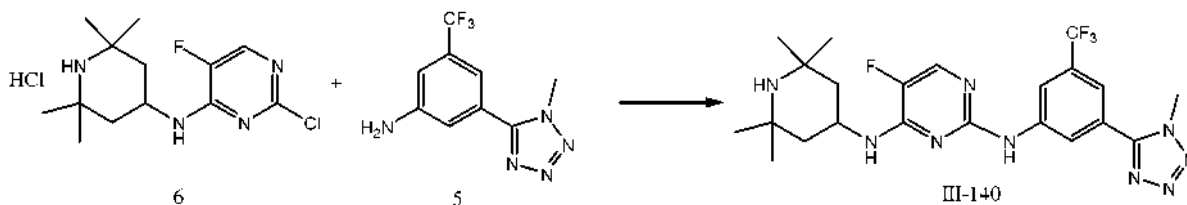


Una solución del Compuesto 3 (2,0 g, 8,06 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (40 ml) en gas argón se le añadió NaN<sub>3</sub> (2,10 g, 32,2 mmol, 4 equiv.) en una porción. La suspensión se enfrió a -10 °C (salmuera y hielo), y se añadió lentamente gota a gota Tf<sub>2</sub>O (2,71 ml, 4,55 g, 16,1 mmol, 2 equiv.) mientras se mantuvo la temperatura a -7 °C y -2 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Tanto TLC como LCMS

confirmaron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se inactivó mediante la adición lenta gota a gota de bicarbonato sódico y se diluyó con hielo-frío acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua 1x, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con hexano:EtOAc = de 100:0 a 80:20 usando aumentos de EtOAc al 10 % para dar el Compuesto 4 (1,88 g, 85 %) en forma de un sólido.

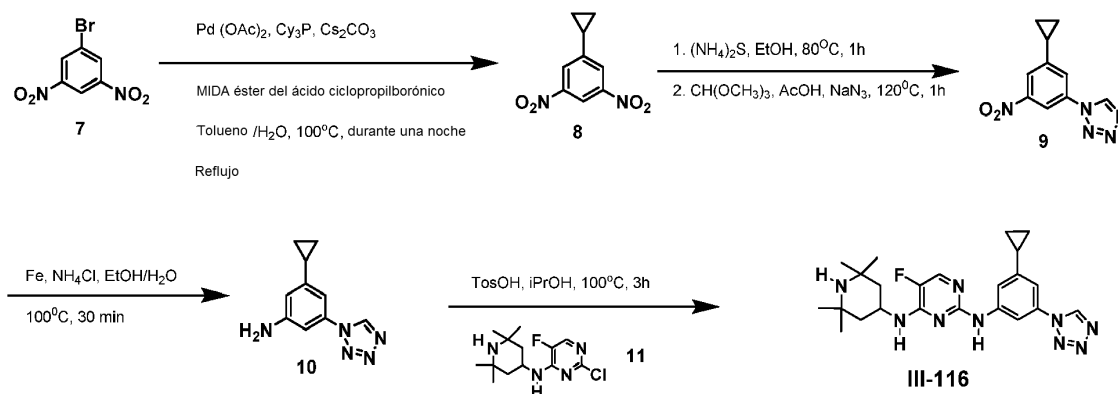


Una suspensión del Compuesto 4 (1,88 g, 6,88 mmol, 1 equiv.) en etanol (13 ml) se cargó con Pd al 10%/C (agua al 50 %, 1,46 g, 0,688 mmol, 0,10 equiv.) y se evacuó al aire con vacío. El vacío se reemplazó con un globo cargado con gas hidrógeno, y la reacción se dejó en agitación durante 8 horas. El catalizador se retiró por filtración usando una capa de celite y se aclaró con etanol. El filtrado se concentró para dar el Compuesto 5 (1,40 g, 84 %) en forma de un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Una suspensión del Compuesto 6 (100 mg, 0,309 mmol, 1 equiv.) y el Compuesto 5 (120 mg, 0,495 mmol, 1,6 equiv.) en isopropanol (3 ml) se cargó con TFA (100  $\mu\text{l}$ , 1,24 mmol, 4 equiv.). La suspensión ácida se calentó a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 23 horas. El sólido en bruto se disolvió en isopropanol (3 ml), se neutralizó con  $\text{NH}_3$  2 M/MeOH, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM: $\text{NH}_3$  2 M/MeOH = 100:0 a 95:5 usando aumentos de  $\text{NH}_3$  al 1 % 2 M/MeOH para proporcionar el Compuesto III-140 (135 mg, 88%) en forma de un sólido.

**EJEMPLO 3:** N2-(3-CICLOPROPIL-5-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETIL-PIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA (COMPUESTO III-116)



**Etapla 1: Preparación de 1-Ciclopropil 3, 5-dinitrobenceno (Compuesto 8)**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml a una solución de 3-bromo 1, 5-dinitrobenceno (2,1 g, 8,50 mmol) en tolueno (90 ml) triciclohexilfosfina (0,72 g, 2,55 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (16,58 g, 51 mmol), ciclopropilborónico MIDA ácido (2,35 g, 11,90 mmol) y 10 ml de agua desionizada se añadieron y la solución se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. A la solución anterior se le añadió Pd (OAc) $_2$  (0,29 g, 1,28 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. El análisis por LC MS de la reacción en bruto indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción en bruto se filtró sobre un lecho de celite y los volátiles se retiraron a presión reducida. El aceite de color pardo oscuro se trató con 2 x 100 ml de acetato de etilo y agua (100 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó acetato de etilo a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se separó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 8 con un rendimiento del 64%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8,81 (t,  $J = 1,92$  Hz &  $1,93$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 1,90$  Hz, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,23-1,26 (m, 2H), 0,90-0,92 (m, 2H); LCMS (m/z): 248 ( $\text{MH}^+$ ).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-Ciclopropil-5-nitrofenil)-1H-tetrazol (Compuesto 9)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una solución de 3-ciclopropil-1,5-dinitrobenzeno (1,50 g, 7,21 mmol) en 30 ml de etanol, se le añadieron 8,32 ml de  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  acuoso (20% en  $\text{H}_2\text{O}$ ) y la mezcla de reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 hora. El análisis por LC MS indicó el consumo completo del material de partida y la aparición del intermedio. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio para dar un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 90 % que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 209 ( $\text{MH}^+$ ).

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una solución de 3-ciclopropil-5-dinitroanilina (0,25 g, 1,4 mmol) en ácido acético (10 ml), se le añadió de una vez ortoformiato de trimetilo (0,45 g, 4,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción anterior, se le añadió  $\text{NaN}_3$  (0,127 g, 1,96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a  $120^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Por esta vez, el análisis por LCMS indicó el consumo completo de la anilina de partida y la aparición del Compuesto 9. La mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  en un baño de hielo y se añadieron 15 ml de HCl acuoso 6 N. A la solución anterior se introdujo gota a gota nitrito sódico (0,050 g, 0,7 mmol) en 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . La solución se agitó a  $0^\circ\text{C}$  en un baño de hielo durante 15 min y el precipitado se filtró para obtener el Compuesto 9 en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 73 %.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,32 (t,  $J = 1,65$  Hz &  $1,92$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,21-1,26 (m, 2H), 0,89-0,94 (m, 2H); LCMS (m/z): 232 ( $\text{MH}^+$ ).

Etapa 3: Preparación de 3-Ciclopropil-5-(1H-tetrazol-1-il)benzenamina (Compuesto 10)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una solución del compuesto de tetrazol (0,50 g, 2,16 mmol) en 25 ml de etanol y 5 ml de agua, se le añadieron Fe (0,36 g, 6,48 mmol) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,35 g, 6,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre un lecho de celite y se concentró a presión reducida. El producto sólido en bruto se disolvió en 10 ml de DCM/MeOH (3:1) y se filtró para retirar las impurezas inorgánicas. El filtrado se concentró sobre el evaporador rotatorio y se secó al vacío para obtener el Compuesto 10.

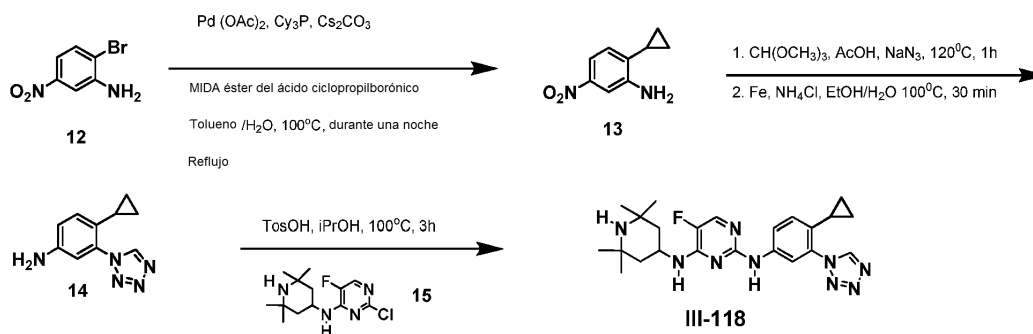
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,97 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,66 (m, 2H); LCMS (m/z): 202 ( $\text{MH}^+$ ).

Etapa 4: Preparación de  $\text{N}^2$ -(3-ciclopropil-5-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro- $\text{N}^4$ -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto III-116)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una solución de 2-cloro-5-fluoro- $\text{N}^4$ -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-4-amina (Compuesto 11; 0,16 g, 0,56 mmol) en 10 ml isopropanol, se le añadieron 3-ciclopropil-5-(1H-tetrazol-1-il)benzenamina (0,125 g, 0,622 mmol) y TosOH (0,085 g, 0,448 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 3 horas. El análisis por LCMS indicó el consumo completo del producto mono-SNAr y el aspecto del Compuesto IM-116. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna usando DCM/ $\text{NH}_3$  2 M en MeOH para obtener el Compuesto III-116 en forma de un sólido de color castaño que se purificó adicionalmente mediante la trituración usando DCM/hexanos.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  10,01 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 3,85$  Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,17 (d,  $J = 7,98$  Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,09-1,14 (m, 2H), 0,98-1,07 (m, 2H), 0,94-0,96 (m, 12H), 0,72-0,77 (m, 2H); LCMS (m/z): 452 ( $\text{MH}^+$ ).

EJEMPLO 4:  $\text{N}^2$ -(4-CICLOPROPIL-3-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO- $\text{N}^4$ -(2,2,6,6-TETRAMETIL-PIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA (COMPUESTO III-118)



## Etapa 1: Preparación de 2-Ciclopropil 5-nitrobenzenamina (Compuesto 13)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, a una solución de 2-bromo 5-nitroanilina (2,30 g, 10,60 mmol) en tolueno (90 ml) triciclohexilfosfina (0,89 g, 3,18 mmol), se le añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,22 g, 52,99 mmol), éster MICA del ácido ciclopropilborónico (2,92 g, 14,84 mmol) y 10 ml agua desionizada y la solución se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. A la solución anterior se le añadió Pd (OAc)<sub>2</sub> (0,36 g, 1,59 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. El análisis por LC MS de la reacción en bruto indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción en bruto se filtró sobre un lecho de celite y los volátiles se retiraron a presión reducida. El aceite de color pardo oscuro se trató con 2 x 100 ml de acetato de etilo y agua (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó acetato de etilo a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se separó por cromatografía en columna para dar el Compuesto 13 con un rendimiento del 70%.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 7,43 (d, J = 2,48 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,90 Hz & 8,25 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 1,75 (m, 1H), 0,92-0,95 (m, 2H), 0,56-0,59 (m, 2H); LCMS (m/z): 179 (MH<sup>+</sup>).

## Etapa 2: Preparación de 4-Ciclopropil-3-(1H-tetrazoM-il)bencenoamina (Compuesto 14)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una solución de 2-ciclopropil 5-nitroanilina (0,112 g, 0,67 mmol) en ácido acético (10 ml), se le añadió de una vez ortoformiato de trimetilo (0,22 ml, 2,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción anterior, se le añadió NaN<sub>3</sub> (0,061 g, 0,94 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 hora. En este momento, el análisis por LCMS indicó el consumo completo del material de anilina y el aspecto del intermedio. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadieron 10 ml de HCl acuoso 6 N. A la solución anterior se introdujo gota a gota nitrito sódico (0,040 g, 0,58 mmol) en 5 ml de H<sub>2</sub>O. La solución se agitó a 0 °C en un baño de hielo durante 15 minutos y el precipitado se filtró para obtener un intermedio en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 70 %. El sólido en bruto se usó adicionalmente en la siguiente etapa sin purificación.

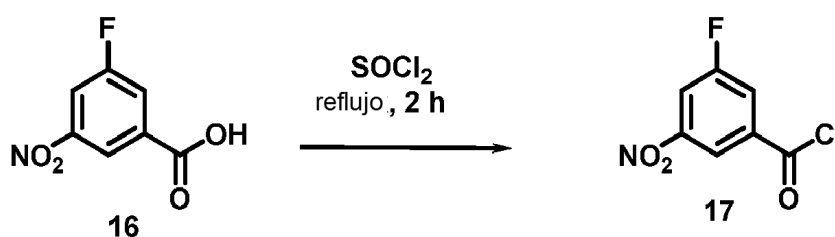
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una solución del compuesto de tetrazol (1,00 g, 4,33 mmol) en 25 ml de etanol y 5 ml de agua, se le añadieron Fe (0,73 g, 12,99 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (0,70 g, 12,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre un lecho de celite y se concentró a presión reducida. El producto sólido en bruto se disolvió en 10 ml de DCM/MeOH (3:1) y se filtró para retirar las impurezas inorgánicas. El filtrado se concentró sobre el evaporador rotatorio y se secó al vacío para obtener el Compuesto 14.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 1,92 Hz & 8,52 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 1,44 (m, 1H), 0,55-0,58 (m, 2H), 0,33-0,35 (m, 2H); LCMS (m/z): 202 (MH<sup>+</sup>).

Etapa 3: Preparación de N<sup>2</sup>-(4-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-5-fluoro-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto III-118)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una solución de 2-cloro-5-fluoro-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-4-amina (Compuesto 15; 0,18 g, 0,63 mmol) en 10 ml de iPrOH, se le añadieron 4-ciclopropil-3-(1H-tetrazol-1-il)bencenoamina (0,18 g, 0,88 mmol) y TosOH (0,095 g, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. El análisis por LCMS indicó el consumo completo del producto mono-SNAr y el aspecto del Compuesto IM-118. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna usando DCM/NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH para obtener el sólido de color castaño que se purificó adicionalmente mediante la trituración usando DCM/hexanos.

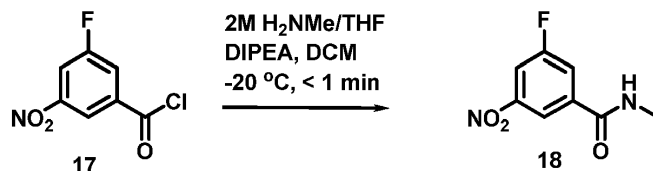
<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,87 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,93 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 4,34 (m a, 1H), 1,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,09-1,17 (m, 2H), 1,02 (s, 6H), 0,99 (s, 6H), 0,63-0,67 (m, 2H), 0,42-0,45 (m, 2H); LCMS (m/z): 452 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO 5: 5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-5-(OXETAN-3-ILOXI)FENIL)-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA (COMPUESTO III-145)



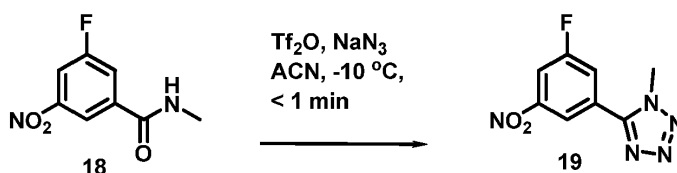
Una solución de ácido 3-fluoro-5-nitrobenzoico 16 (10,0 g, 54 mmol, 1 equiv.) en  $\text{SOCl}_2$  (40 ml, 540 mmol, 10 equiv.) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente, se concentró a sequedad. El residuo se co-evaporó con tolueno 2x y se secó al vacío para proporcionar el cloruro de ácido 17 (11,0 g, 100%) en forma de un aceite de color pardo.

5



Una solución de cloruro de ácido 17 (11,0 g, 54,04 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (100 ml) en un gas argón se enfrió a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , y se añadió gota a gota diisopropiletilamina (47 ml, 270 mmol, 5 equiv.). Una solución de metilamina (THF 2 M, 81 ml, 162 mmol, 3 equiv.) se añadió lentamente gota a gota. La finalización de la reacción se confirmó inmediatamente por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua 2x, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar el amida 18 (10,2 g, 95%) en forma de un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

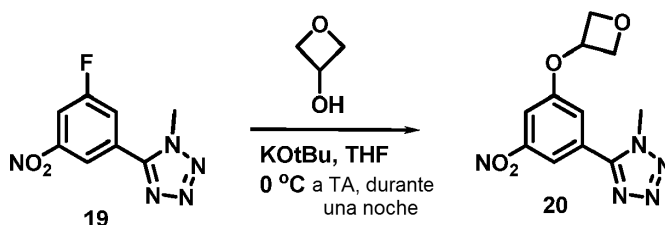


15

Una solución de la amida 18 (10,20 g, 51,48 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (250 ml) en gas argón se le añadió  $\text{NaN}_3$  (13,40 g, 206 mmol, 4 equiv.) en una porción. La suspensión se enfrió a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  (salmera y hielo), y se añadió lentamente gota a gota  $\text{Tf}_2\text{O}$  (17,32 ml, 29,05 g, 103 mmol, 2 equiv.) mientras se mantuvo la temperatura entre  $-7\text{ }^\circ\text{C}$  y  $-2\text{ }^\circ\text{C}$ . Tanto TLC como LCMS confirmaron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y se inactivó mediante la adición lenta gota a gota de bicarbonato sódico y se diluyó con hielo-frío acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua 1x, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con hexano:EtOAc = de 100:0 a 50:50 usando aumentos de EtOAc al 10 % para dar el tetrazol 19 (5,13 g, 45%) en forma de un sólido.

20

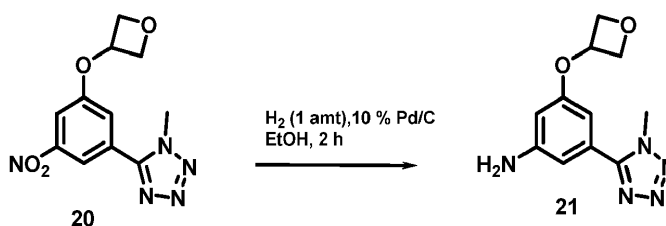
25



Se añadió 3-hidroxi oxetano (0,665 g, 8,96 mmol, 2 equiv.) en THF (10 ml) en gas nitrógeno, se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió en una porción terc-butóxido potásico (1,11 g, 9,86 mmol, 2,2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Después, se añadió en una porción fluoro tetrazol 19 (1,0 g, 4,48 mmol, 1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recogió en diclorometano y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua 2x, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:ACE = 100:0 a 97:3 usando aumentos de ACE del 1 % para dar nitro 20 (561 mg, 45%) en forma de un sólido.

30

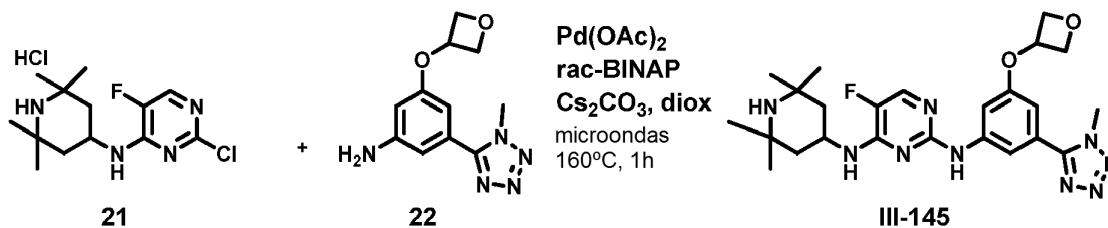
35



Una suspensión de nitro 20 (561 mg, 2,02 mmol, 1 equiv.) en etanol (4 ml) se cargó con Pd al 10%/C (agua al 50 %, 430 mg, 0,202 mmol, 0,10 equiv.) y se evacuó al aire con vacío. El vacío se reemplazó con un globo cargado con gas hidrógeno, y la reacción se dejó en agitación durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración usando una capa de celite y se aclaró con etanol. El filtrado se concentró, y el producto bruto en bruto se purificó por

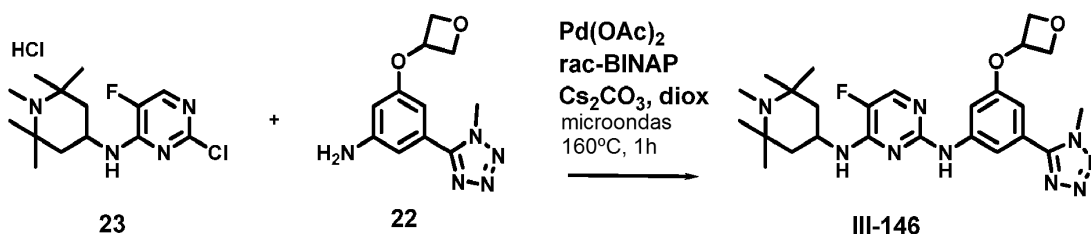
40

cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:ACE = 100:0 a 70:30 usando aumentos de ACE del 10% para dar la anilina 21 (375 mg, 75%) en forma de un sólido.



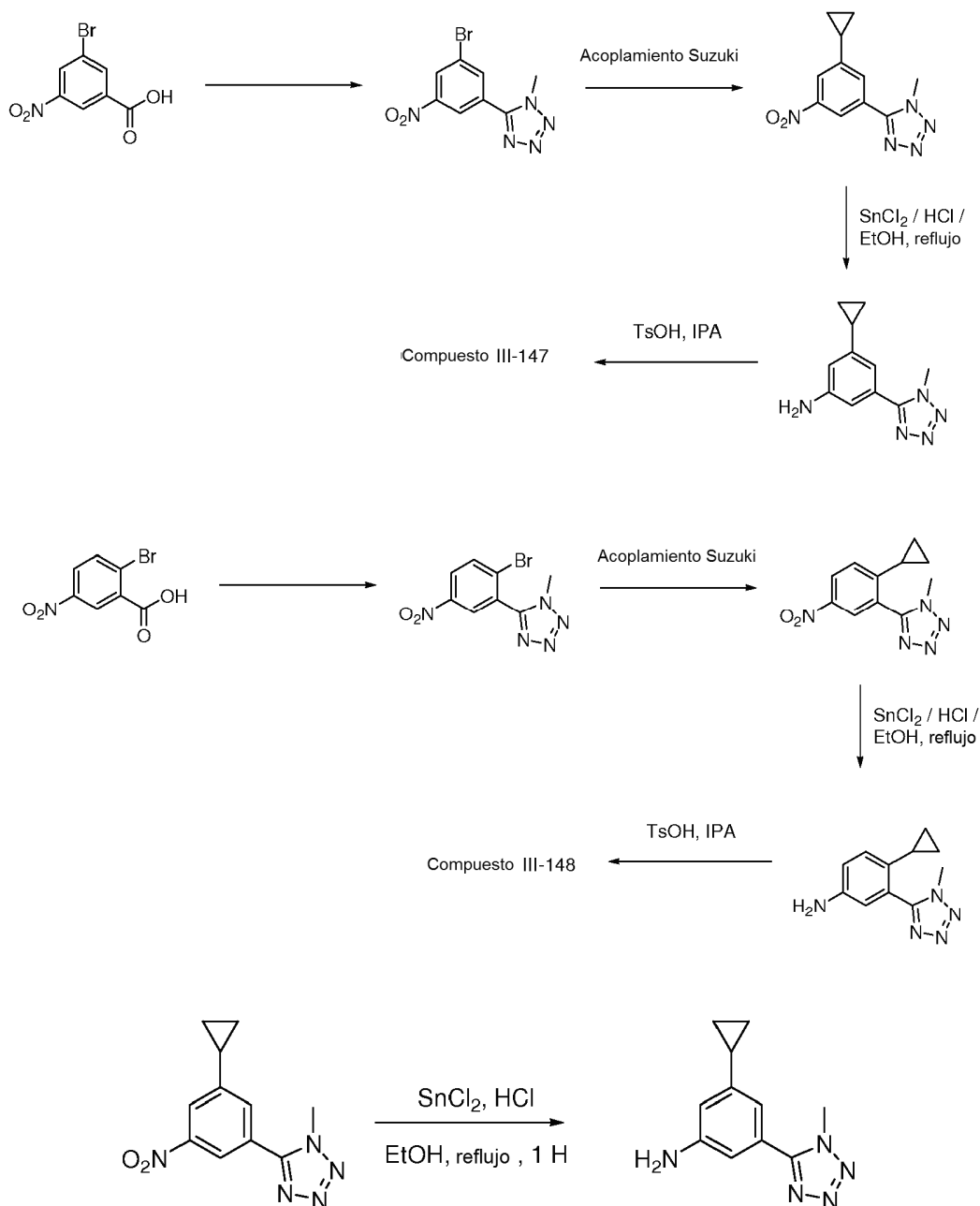
5 En un vial para microondas, se añadieron clorhidrato de pirimidina 22 (100 mg, 0,309 mmol, 1 equiv.), anilina 21 (150 mg, 0,619 mmol, 2 equiv.), rac-BINAP (40 mg, 0,0619 mmol, 0,2 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (510 mg, 1,55 mmol, 5 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 mg, 0,0309 mmol, 0,1 equiv.), y dioxano (3 ml). El vial para microondas se tapó y se sonicó al vacío durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 160 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se filtró usando una capa de celite, se aclaró con metanol y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH<sub>3</sub> al 1 % 2 M/MeOH para proporcionar el Compuesto III-145 (143 mg, 93 %) en forma de un sólido.

15 EJEMPLO 6: 5-FLUORO-N2-(3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-5-(OXETAN-3-ILOXI)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA (COMPUESTO III-146)



20 En un vial para microondas, se añadieron clorhidrato de pirimidina 23 (105 mg, 0,309 mmol, 1 equiv.), anilina 22 (150 mg, 0,619 mmol, 2 equiv.), rac-BINAP (40 mg, 0,0619 mmol, 0,2 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (510 mg, 1,55 mmol, 5 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 mg, 0,0309 mmol, 0,1 equiv.), y dioxano (3 ml). El vial para microondas se tapó y se sonicó al vacío durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 160 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se filtró usando una capa de celite, se aclaró con metanol y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con DCM:NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH = 100:0 a 96:4 usando aumentos de NH<sub>3</sub> al 1 % 2 M/MeOH para proporcionar el Compuesto III-146 (147 mg, 93 %) en forma de un sólido.

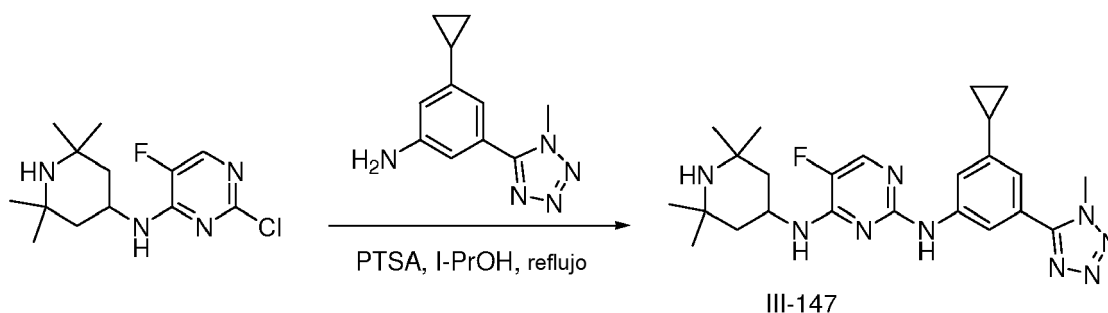
30 EJEMPLO 7: N2-(4-CICLOPROPIL-3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA (COMPUESTO III-148) Y N2-(3-CICLOPROPIL-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA (COMPUESTO III-147)



#### Preparación de 3-Ciclopropil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)bencenammina

- 5 Se trató 5-(3-ciclopropil-5-nitrofenil)-1-metil-1H-tetrazol (1,4 g, 5,7 mmol) se trató con cloruro de estaño (II) (4,3 g, 22,8 mmol) y ácido clorhídrico (0,5 ml) en etanol (15 ml) a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por
- 10 cromatografía en columna, sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (70:30), para producir 3-ciclopropil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)bencenammina (520 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

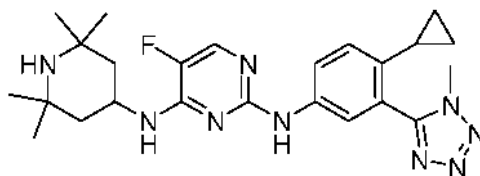
$^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  6,75 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H), 0,92 (d, 2H), 0,61 (d, 2H); LCMS (m/z): 216 ( $\text{MH}^+$ ).



Preparación de N2-(3-Ciclopropil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto III-147)

5 Se trató 2-cloro-5-fluoro-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-4-amina (90 mg, 0,31 mmol) con 3-ciclopropil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)bencenamina (80 mg, 0,37 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (48 mg, 0,25 mmol) en isopropanol (5 ml) y se calentó a reflujo, en un vial tapado de forma suelta, durante una noche. El disolvente se evaporó, durante el transcurso de la reacción. 2-Cloro-5-fluoro-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-4-amina restante en la mezcla de reacción. Se añadió un equivalente adicional de 3-ciclopropil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)bencenamina, junto con más isopropanol. La reacción se dejó calentar a reflujo durante 8 horas más. Este proceso se repitió hasta que se consumió todo el 2-cloro-5-fluoro-N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-4-amina, 4 días más tarde. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna, sobre gel de sílice, eluyendo con metanol:cloruro de metileno (1:99) seguido de amoniaco 2 M en metanol:cloruro de metileno (2:98), para producir N2-(3-ciclopropil-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina (60 mg, rendimiento 42%) en forma de un sólido de color blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,99-1,82 (m, 3H), 1,37-1,10 (m, 11H), 1,00 (d, 3H), 0,86 (t, 3H), 0,72 (d, 2H); LCMS (m/z): 466 (MH<sup>+</sup>).

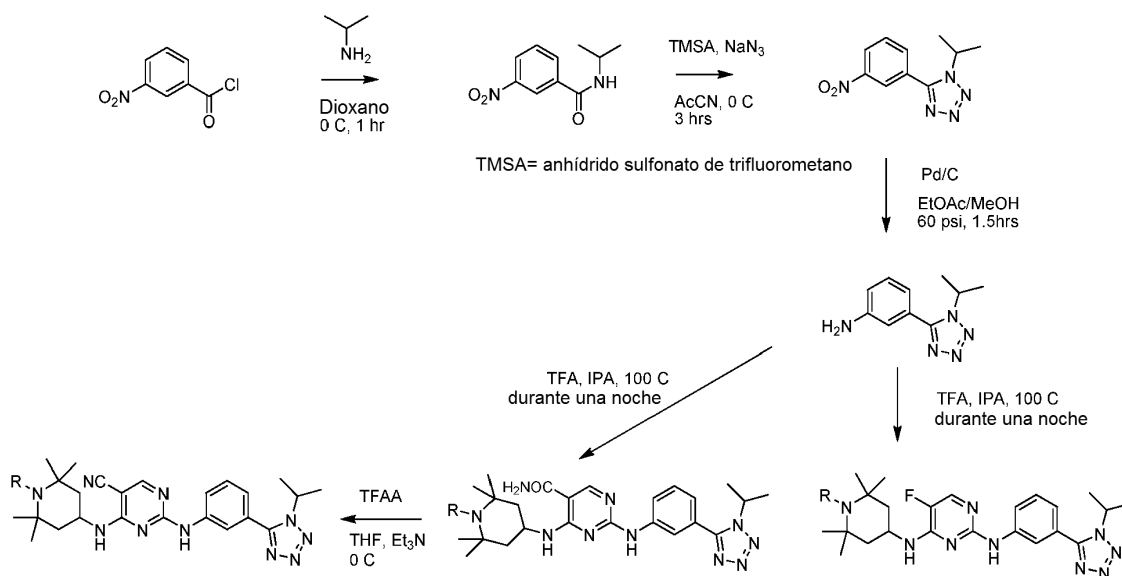


Preparación de N2-(4-ciclopropil-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina (Compuesto III-148)

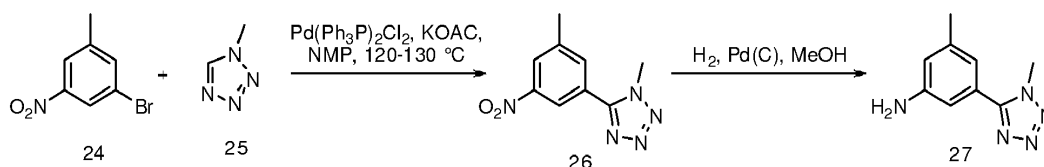
<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,67 (d, 2H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,19 (t, 3H), 1,08 (s, 6H); 1,00 (s, 6H), 0,75 (d, 2H), 0,50 (d, 2H); LCMS (m/z): 466 (MH<sup>+</sup>).

### 30 EJEMPLO 8

Ciertos compuestos se sintetizan como se ilustra en el esquema a continuación. En el esquema a continuación, R es hidrógeno o metilo.



## EJEMPLO 9: 3-METIL(1-METIL-TETRAZOL-5-IL)BENCENEAMINA



5

## Etapa 1: Preparación de 1-metil-5-(3-metil-5-nitrofenil)-1H-tetrazol

Una mezcla de 3-bromo-5-nitrotolueno (Compuesto 24; 0,33 g , 1,5 mmol), 1-metiltetrazol (Compuesto 25; 84 mg, 1,0 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (36 mg, 0,05 mmol) y KOAc (194 mg, 2,0 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (2 ml) en un tubo sellado abierto se roció con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se cerró herméticamente y después se calentó a 120 °C en un baño de aceite y se agitó durante una noche. Después de dejar que se enfriase a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las capas acuosas y orgánicas se repartieron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío par dejar un aceite en bruto. El aceite se cargó en seco sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (1:9 a 6:4) como eluyente para dar el Compuesto 26 (48 mg, 21%) en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 2,54 (s, 1H).

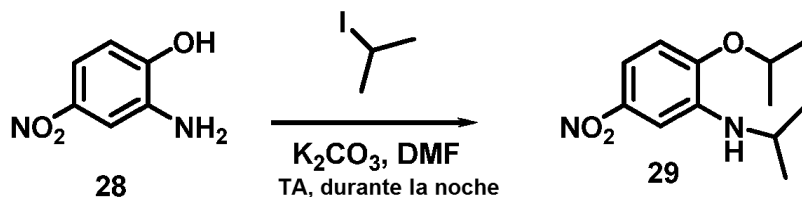
Una reacción a mayor escala realizada a una temperatura de baño de aceite de 130 °C con 3,0 mmol de 3-bromo-5-nitrotolueno y usando los otros reactivos en la estequiometría adecuada como se ilustra anteriormente, dio el Compuesto 26 (232 mg, 35%) en forma de un sólido. El compuesto 26 de ambas de estas reacciones se combinó y se usó en la siguiente etapa (Ejemplo 8, Etapa 2).

## Etapa 2: Preparación de 3-metil(1-metil-tetrazol-5-il)bencenoamina

Una mezcla de 1-metil-5-(3-metil-5-nitrofenil)-1H-tetrazol (Compuesto 26; 280 mg, 1,3 mmol) suspendido en metanol (10 ml) se hidrogenó sobre paladio sobre carbón (40 mg) en un globo de hidrógeno. La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y la torta de filtro se lavó con cloruro de metileno (2 x 15 ml). El filtrado se concentró al vacío para dejar un sólido en bruto. El sólido se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar el Compuesto 27 (180 mg, 74%) en forma de un sólido.

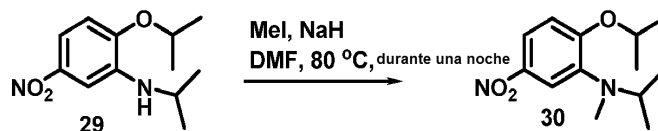
30

## EJEMPLO 10



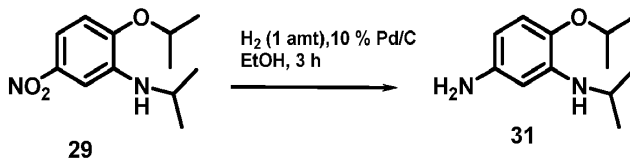
5 A una solución de 2-amino-4-nitrofenol 28 (15 g, 97,32 mmol, 1 equiv.) en dimetilformamida (300 ml) en gas nitrógeno, se añadieron carbonato potásico (40,35 g, 292 mmol, 3 equiv.) y yoduro de isopropilo (9,73 ml, 16,54 g, 97,32 mmol, 1 equiv.), después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción indicó una mezcla de material de partida:alquilación fenol:dialquilación anilina fenol (20:13:67). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la

10 capa orgánica se lavó con agua 1x, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con diclorometano para proporcionar 2-isopropoxi-N-isopropil-5-nitrobenzenamina 29 (2,42 g, 10%) en forma de un aceite.



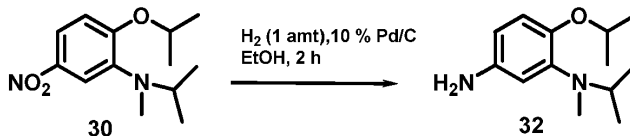
15 Se enfrió 2-isopropoxi-N-isopropil-5-nitrobenzenamina 29 (218 mg, 0,915 mmol, 1 equiv.) en DMF (4 ml) en gas nitrógeno, a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (aceite al 60 %, 168 mg, 3,84 mmol, 4,2 equiv.) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C. se añadió yoduro de metilo (525 ul, 7,68 mmol, 8,4 equiv.) a 0 °C, después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se calentó a 80 °C durante

20 una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y directamente se cargó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice y se eluyó con diclorometano para proporcionar 2-isopropoxi-N-isopropil-N-metil-5-nitrobenzenamina 30 (205 mg, 89 %) en forma de un sólido.



25 Una suspensión de 2-isopropoxi-N-isopropil-5-nitrobenzenamina 29 (385 mg, 1,62 mmol, 1 equiv.) en etanol (3 ml) se cargó con Pd al 10%/C (50% agua, 253 mg, 0,162 mmol, 0,10 equiv.) y se evacuó al aire con vacío. El vacío se reemplazó con un globo cargado con gas hidrógeno, y la reacción se dejó en agitación durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración usando una capa de celite y se aclaró con etanol. El filtrado se concentró, y el

30 producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y eluyendo con hexano:EtOAc = 100:0 a 50:50 usando aumentos de 5 % en EtOAc 6-isopropoxi-N1-isopropilbenceno-1,3-diamina 31 (263 mg, 78%) en forma de un sólido.

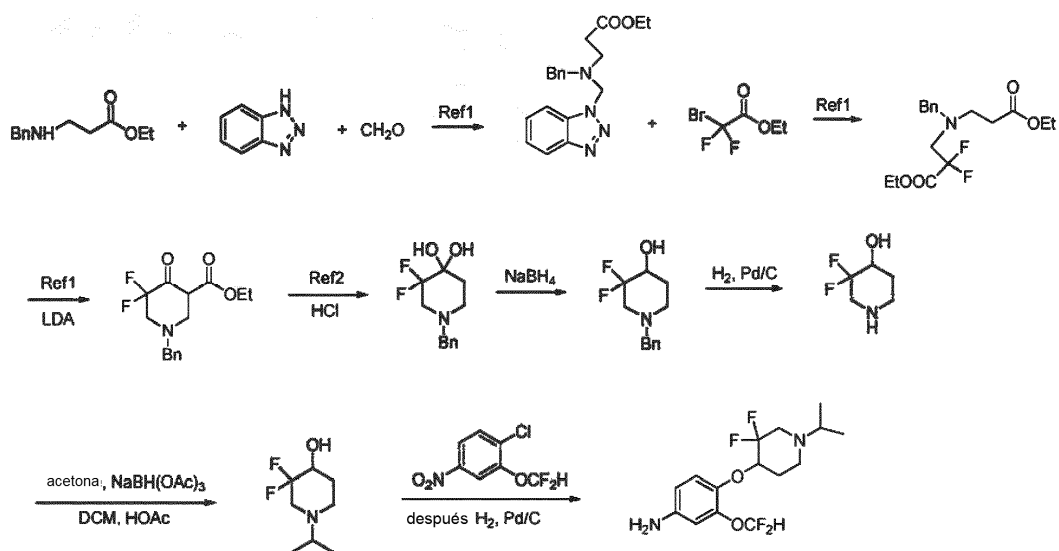


35 Una suspensión de 2-isopropoxi-N-isopropil-N-metil-5-nitrobenzenamina 3 (300 mg, 1,19 mmol, 1 equiv.) en etanol (3 ml) se cargó con Pd al 10%/C (agua al 50 %, 253 mg, 0,119 mmol, 0,10 equiv.) y el aire se evacuó con vacío. El vacío se reemplazó con un globo cargado con gas hidrógeno, y la reacción se dejó en agitación durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración usando una capa de celite y se aclaró con etanol. El filtrado se concentró para dar

40 6-isopropoxi-N1-isopropil-N1-metilbenceno-1,3-diamina 5 (264 mg, 100%) en forma de un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

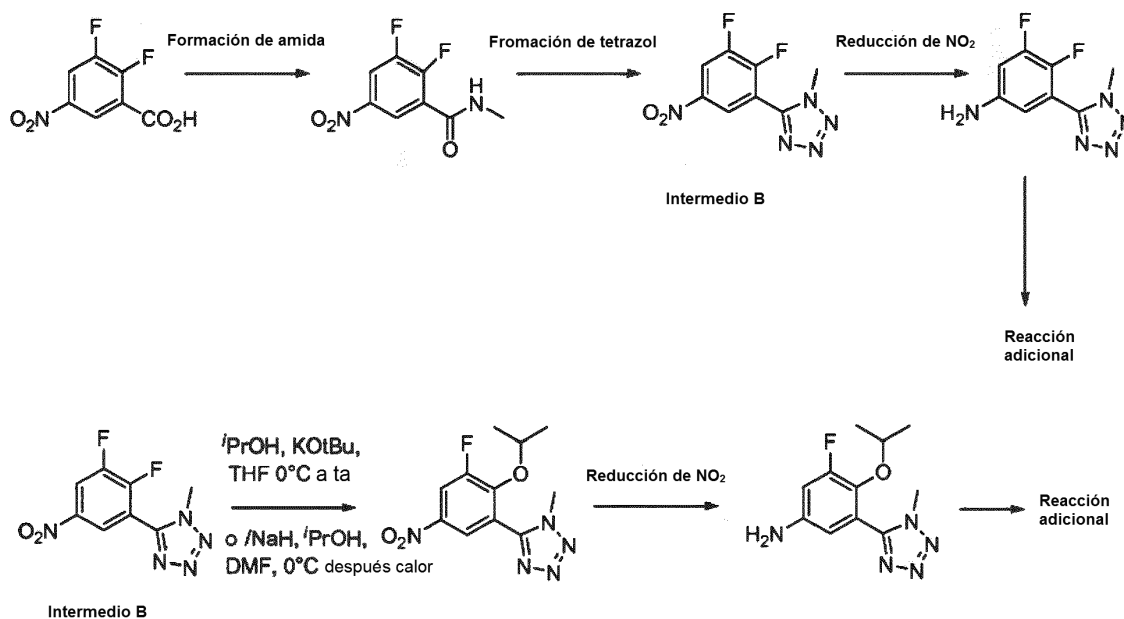
## EJEMPLO 11

45 Ciertos intermedios se sintetizan como se ilustra en el esquema a continuación. En el esquema a continuación, La Ref. 1 se refiere al documento WO 2005/040120 y Ref 2 se refiere al documento WO 2008/121687.



EJEMPLO 12

- 5 Ciertos intermedios se sintetizan como se ilustra en el esquema a continuación. En el esquema a continuación. El material de partida ácido 2,3-difluoro-5-nitrobenzoico puede obtenerse a partir de Butt Park Screening Library (Reino Unido).



10

EJEMPLO 13

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar a los anteriores Ejemplos o mediante métodos descritos en el presente documento o conocidos por los expertos en la técnica.

15

(♦) I-1: 5-FLUORO-N2-(3-(3-METIL-1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

20

MS (ES) 438 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,91-1,82 (d, 2H), 1,72-1,62 (t, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,15 (s, 6H) ppm.

25

(♦) I-2: 5-FLUORO-N2-(3-(3-(TRIFLUOROMETIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 492 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,25 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,85-1,75 (d, 2H), 1,62-1,49 (t, 2H), 1,19 (s, 6H), 1,05 (s, 6H)ppm.

5 (♦) I-3: 5-FLUORO-N2-(3-(3-(TRIFLUOROMETIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 478 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,15 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 1,92-1,85 (d, 2H), 1,58-1,49 (t, 2H), 1,31 (d, 12H) ppm.

10 (♦) I-4: N2-(4-(DIFLUOROMETOXI)-3-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

15 MS (ES) 517 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,21 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,85-1,75 (d, 2H), 1,65-1,55 (t, 2H), 1,15 (d, 12H) ppm.

20 (♦) I-5: N2-(4-(DIFLUOROMETOXI)-3-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 503 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,37 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 2,05-1,92 (d, 2H), 1,89 (s, 6H), 1,65-1,51 (t, 2H), 1,35 (s, 12H) ppm.

25 (♦) I-6: N2-(3-(2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-5-FLUOROFENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

30 MS (ES) 487 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,55 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,77 (t, 2H), 4,42 (t, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09-2,01 (d, 2H), 1,89-1,75 (t, 2H), 1,42 (d, 12H) ppm.

(♦) I-7: 5-FLUORO-N2-(3-(3-METIL-1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

35 MS (ES) 424 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,19 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,91-1,84 (d, 2H), 1,59-1,47 (t, 2H), 1,32 (d, 12H) ppm.

40 (♦) I-8: N2-(3-(2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-5-FLUOROFENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 473 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,65 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,72 (t, 2H), 4,45 (t, 3H), 1,99-1,81 (d, 2H), 1,65-1,55 (t, 2H), 1,42 (d, 12H) ppm.

45 1-9: 5-FLUORO-N2-(4-FLUORO-3-(5-METIL-1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

50 MS (ES) 458 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,63 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,09-2,05 (d, 2H), 1,85-1,73 (t, 2H), 1,35 (d, 12H) ppm.

I-10: 5-FLUORO-N2-(4-FLUORO-3-(5-METIL-1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

55 MS (ES) 444 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,71 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,95 (dd, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,46 (t, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,99-1,82 (d, 2H), 1,65-1,53 (t, 2H), 1,35 (d, 12H) ppm.

I-11: N4-(1-(CICLOPROPILMETIL)-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-5-FLUORO-N2-(4-FLUORO-3-(5-METIL-1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

60 MS (ES) 498 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,11 (d, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,95 (d, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,15 (m, 1H), 0,65 (d, 2H), 0,41 (d, 2H) ppm.

65 (♦) I-12: N2-(3-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA



MS (ES) 425 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,26 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,81-1,72 (d, 2H), 1,55-1,43 (t, 2H), 1,15 (s, 6H), 1,01 (s, 6H)ppm.

5 (♦) I-13: N2-(4-ETOXI-3-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 495 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,51 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,89 (c, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,11-2,05 (d, 2H), 1,89 (s, 6H), 1,85-1,72 (t, 2H), 1,39 (d, 12H), 1,14 (t, 3H) ppm.

10 (♦) I-14: N2-(4-ETOXI-3-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

15 MS (ES) 481 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,81 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,82 (c, 2H), 1,89 (m, 8H), 1,65-1,52 (t, 2H), 1,39 (d, 12H), 1,14 (t, 3H) ppm.

20 (♦) I-15: N2-(4-ISOPROPILOXI-3-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 509 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,55 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09-2,01 (d, 2H), 1,89 (s, 6H), 1,85-1,79 (t, 2H), 1,35 (d, 12H), 1,05 (d, 6H) ppm.

25 (♦) I-16: N2-(4-ISOPROPILOXI-3-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

30 MS (ES) 495 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,59 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 1,89 (m, 8H), 1,65-1,55 (t, 2H), 1,35 (d, 12H), 1,05 (d, 6H) ppm.

35 (♦) I-17: 4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-2-(3-(2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-5-FLUOROFENILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

MS (ES) 480 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,95 (s a, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,79 (t, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,42 (t, 2H), 1,95-1,87 (d, 2H), 1,75-1,61 (t, 2H), 1,39 (d, 12H) ppm.

40 I-18: 4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-2-(4-FLUORO-3-(5-METIL-1H-TETRAZOL-1-IL)FENILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

MS (ES) 480 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,14 (s a, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 4,49 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,91-1,87 (d, 2H), 1,69-1,59 (t, 2H), 1,31 (d, 12H) ppm.

45 (♦) I-19: N2-(3-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

50 MS (ES) 425 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,79 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 1,98-1,92 (d, 2H), 1,62-1,52 (t, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,25 (s, 6H)ppm.

I-20: 5-FLUORO-N2-(3-(5-METIL-1H-TETRAZOL-1-IL)-4-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

55 MS (ES) 524 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,53 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09-2,01 (d, 2H), 1,85-1,73 (t, 2H), 1,35 (d, 12H) ppm.

60 I-21: 5-FLUORO-N2-(3-(5-METIL-1H-TETRAZOL-1-IL)-4-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 524 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,53 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (m a, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,99-1,91 (d, 2H), 1,62-1,52 (t, 2H), 1,35 (d, 12H) ppm.

65 (♦) I-22: N2-(3-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 424 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,32 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,48 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,83-1,72 (d, 2H), 1,59-1,49 (t, 2H), 1,09 (d, 12H) ppm.

5 (♦) I-23: N2-(3-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

10 MS (ES) 410 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,21 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,49 (t, 1H), 4,45 (m, 1H), 1,93-1,84 (d, 2H), 1,53-1,49 (t, 2H), 1,39 (s, 12H) ppm.

(♦) I-24: N2-(4-(2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

15 MS (ES) 521 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,94 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,77 (t, 1H), 4,82 (t, 2H), 4,51 (t, 2H), 4,33-4,43 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,62 (t, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,30 (s, 6H) ppm.

20 (♦) I-25: N2-(4-(2-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

25 MS (ES) 521 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,99 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,37 (d, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,61 (d, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,28 (s, 6H) ppm.

(♦) I-26: N2-(4-(2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

30 MS (ES) 535 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,99 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 4,79 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,39-4,45 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,83 (dd, 2H), 1,60 (t, 2H), 1,19 (s, 12H) ppm.

(♦) I-27: N2-(4-(2-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

35 MS (ES) 535 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,99 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,30-4,44 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,82 (d, 2H), 1,64 (t, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,20 (s, 6H) ppm.

40 (♦) I-28: N2-(3-(2-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45 MS (ES) 523 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,51 (s, 1H), 8,58-8,63 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,40-4,49 (m, 1H), 4,40 (t, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,59 (t, 2H), 1,36 (s, 12H) ppm.

(♦) I-29: N2-(3-(2-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

50 MS (ES) 537 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,42 (s, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,07 (d, 2H), 1,80 (t, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,38 (s, 6H) ppm.

(♦) I-30: 1-(2-(4-(4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPYRIMIDIN-2-ILAMINO)-2-(DIFLUOROMETOXI)FENOXI)ETIL)PIRROLIDIN-2-ONA

55 MS (ES) 537 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,94 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,32-4,45 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,21 (t, 2H), 1,89-1,97 (m, 4H), 1,62 (t, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,31 (s, 6H) ppm.

60 (♦) I-31: 1-(2-(4-(4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPYRIMIDIN-2-ILAMINO)-2-(DIFLUOROMETOXI)FENOXI)ETIL)PIRROLIDIN-2-ONA

65 MS (ES) 551 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,88 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 4,32-4,43 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 1,79-2,03 (m, 6H), 1,39 (s, 6H), 1,27 (s, 6H) ppm.

(♦) I-32: N2-(3-(2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

5 MS (ES) 523 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,41 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,79-7,81 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,78 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 1,95 (d, 2H), 1,59 (t, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,37 (s, 6H) ppm.

(♦) I-33: N2-(3-(2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

10 MS (ES) 537 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,37 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79-7,80 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,79 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 4,39-4,50 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,06 (d, 2H), 1,80 (t, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,38 (s, 6H) ppm.

15 (♦) B-34: 4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-2-(4-(2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILLO

20 MS (ES) 528 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,80 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,80 (s, 2H), 7,47-7,56 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 4,80 (t, 2H), 4,49-4,59 (m, 1H), 4,47 (t, 2H), 1,72 (d, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,19 (s, 6H) ppm.

(♦) 1-35: N2-(3-(3-(1H-PIRROL-1-IL)PROPOXI)-5-FLUOROFENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

25 MS (ES) 485 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,43 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,36 (d, 1H), 5,97 (d, 2H), 4,47-4,58 (m, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 2,06-2,14 (m, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,61 (t, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,38 (s, 6H) ppm.

30 (♦) I-36: N2-(3-(3-(1H-PIRROL-1-IL)PROPOXI)-5-FLUOROFENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

35 MS (ES) 499 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,29 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,31 (d, 1H), 5,96 (d, 2H), 4,45-4,55 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,05-2,14 (m, 4H), 1,82 (t, 2H), 1,40 (s, 12H) ppm.

(♦) I-37: 1-(2-(3-(4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPYRIMIDIN-2-ILAMINO)-5-FLUOROFENOXI)ETIL)PIRROLIDIN-2-ONA

40 MS (ES) 489 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,66 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,44-4,58 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,22 (t, 2H), 1,89-1,98 (m, 4H), 1,62 (t, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,38 (s, 6H) ppm.

(♦) 1-38: 1-(2-(3-(4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPYRIMIDIN-2-ILAMINO)-5-FLUOROFENOXI)ETIL)PIRROLIDIN-2-ONA

45 MS (ES) 503 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 2,06 (d, 2H), 1,79-1,95 (m, 4H), 1,39 (s, 12H) ppm.

50 (♦) I-39: N2-(3-(2-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-5-FLUOROFENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

55 MS (ES) 473 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,58 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,77-7,79 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,76 (t, 2H), 4,45-4,54 (m, 1H), 4,43 (t, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,60 (t, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,36 (s, 6H) ppm.

(♦) I-40: N2-(3-(2-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-5-FLUOROFENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

60 MS (ES) 487 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,37 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,76 (t, 2H), 4,45-4,53 (m, 1H), 4,43 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,05 (d, 2H), 1,81 (t, 2H), 1,39 (s, 12H) ppm.

65 (♦) I-41: N2-(4-(3-(1H-PIRROL-1-IL)PROPOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 547 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz) 8,97 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,33-4,44 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06-2,14 (m, 2H), 1,80 (d, 2H), 1,57 (t, 2H) 1,18 (s, 12H) ppm.

5 (♦) I-42: N2-(4-(3-(1H-PIRROL-1-IL)PROPOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 533 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,99 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,33-4,44 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,07-2,16 (m, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,56 (t, 2H) 1,20 (s, 12H) ppm.

10 (♦) I-43: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(PIRIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

15 MS (ES) 517 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz) 9,45 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,17 (d, 2H), 4,35-4,47 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,88 (d, 2H), 1,66 (t, 2H) 1,24 (s, 12H) ppm.

20 (♦) I-44: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(PIRIDIN-3-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 517 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz) 9,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33-8,36 (m, 2H), 8,00-8,15 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,40-4,51 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,06 (d, 2H), 1,82 (t, 2H) 1,40 (s, 6H), 1,36 (s, 6H), ppm.

25 (♦) I-45: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(PIRIDIN-3-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

30 MS (ES) 503 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,58 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,31-8,34 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 4,39-4,52 (m, 1H), 1,96 (d, 2H), 1,59 (t, 2H) 1,36 (s, 12H), ppm.

35 (♦) I-46: N2-(4-(2-(PIRROLIDIN-1-IL)ETOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 537 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,99 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85-7,86 (m, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,34-4,48 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,73 (s, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,64-1,82 (m, 8H), 1,22 (s, 12H) ppm.

40 (♦) I-47: N2-(4-(3-MORFOLINOPROPOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45 MS (ES) 553 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,02 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,44-4,54 (m, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,68-3,72 (m, 4H), 2,49-2,52 (m, 6H), 1,95-1,99 (m, 4H), 1,58 (t, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,38 (s, 6H) ppm.

(♦) I-48: N2-(4-(3-MORFOLINOPROPOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

50 MS (ES) 567 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,96 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,56 (s, 4H), 2,42-2,51 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 1,71-1,87 (m, 6H), 1,30 (s, 6H), 1,27 (s, 6H) ppm.

55 (♦) I-49: N2-(3-(3-(1H-PIRROL-1-IL)PROPOXI)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 549 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,27 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,39-4,50 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,08-2,16 (m, 2H), 1,98 (d, 2H), 1,72 (t, 2H), 1,32 (s, 12H) ppm.

60 (♦) I-50: 1-(2-(4-(4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPYRIMIDIN-2-ILAMINO)-2-(DIFLUOROMETOXI)FENOXI)ETIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA

65 MS (ES) 538 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,00 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,40-4,51 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,39-3,47 (m, 4H), 3,22 (t, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,52 (t, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,32 (s, 6H) ppm.

(♦) I-51: 1-(2-(4-(4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPIRIMIDIN-2-ILAMINO)-2-(DIFLUOROMETOXI)FENOXI)ETIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA

5 MS (ES) 552 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,96 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,36 (s, 1H) 4,34-4,45 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,40-3,45 (m, 4H), 3,23 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,82 (d, 2H), 1,62 (t, 2H), 1,20 (s, 12H) ppm.

(♦) I-52: 4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(PIRIDIN-3-ILOXI)FENILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

10 MS (ES) 524 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,55-1,70 (m, 4H), 1,11 (s, 6H), 1,04 (s, 6H) ppm.

(♦) I-53: 4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(PIRIDIN-4-ILOXI)FENILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

15 MS (ES) 524 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,52-4,63 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,89-2,02 (m, 4H), 1,41 (s, 12H) ppm.

(♦) I-54: 4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-2-(4-(2-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

20 MS (ES) 542 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,76 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,33 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,65-1,85 (m, 4H), 1,23 (s, 12H) ppm.

(♦) I-55: 4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-2-(4-(2-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ETOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

30 MS (ES) 542 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,73 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 4,81 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 4,37-4,45 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,50-1,1,64 (m, 4H), 1,08 (s, 6H), 1,03 (s, 6H) ppm.

(♦) I-56: 1-(2-(4-(4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPIRIMIDIN-2-ILAMINO)-2-(TRIFLUOROMETIL)FENOXI)ETIL)PIRROLIDIN-2-ONA

35 MS (ES) 553 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,06 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,21 (t, 2H), 1,79-1,99 (m, 6H), 1,38 (s, 6H), 1,19 (s, 6H) ppm.

(♦) I-57: 1-(2-(4-(4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPIRIMIDIN-2-ILAMINO)-2-(TRIFLUOROMETIL)FENOXI)ETIL)PIRROLIDIN-2-ONA

45 MS (ES) 539 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,89 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,22 (t, 2H), 1,86-1,94 (m, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,24 (s, 6H) ppm.

(♦) I-58: 4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(PIRIDIN-4-ILOXI)FENILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

50 MS (ES) 510 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,81 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,52-4,63 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 4H), 1,39 (s, 12H) ppm.

(♦) I-59: 5-FLUORO-N2-(3-(TRIFLUOROMETIL)-4-(PIRIDIN-3-ILOXI)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

55 MS (ES) 505 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,51 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,32-8,36 (m, 2H), 7,99-8,01 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,35-4,46 (m, 1H), 1,96 (d, 2H), 1,55 (t, 2H), 1,35 (s, 12H) ppm.

(♦) I-60: N2-(4-(2-(PIRROLIDIN-1-IL)ETOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 523 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,73 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,37-4,43 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,08-3,18 (m, 2H), 1,84-1,2,06 (m, 6H), 1,59 (t, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,31 (s, 6H) ppm.

5 (♦) I-61: 5-FLUORO-N2-(3-(TRIFLUOROMETIL)-4-(PIRIDIN-3-ILOXI)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 519 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,54 (s, 1H), 8,50-8,53 (m, 1H), 8,35-8,38 (m, 3H), 8,02 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,38-7,41 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,34-4,46 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,06 (d, 2H), 1,79 (t, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,32 (s, 6H) ppm.

10 (♦) I-62: 5-FLUORO-N2-(3-(TRIFLUOROMETIL)-4-(PIRIDIN-4-ILOXI)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

15 MS (ES) 519 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 6,28 (d, 2H), 4,38-4,51 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,11 (d, 2H), 1,81 (t, 2H), 1,40 (s, 12H) ppm.

20 (♦) I-63: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(PIRIDIN-3-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 487 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,66 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03-8,05 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 2,01 (d, 2H), 1,79 (t, 2H), 1,38 (s, 12H) ppm.

25 (♦) I-64: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(PIRIDIN-3-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

30 MS (ES) 501 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,81 (s, 1H), 8,87-8,89 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 4,43-4,50 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,08 (d, 2H), 1,86 (t, 2H), 1,41 (s, 12H) ppm.

35 (♦) I-65: N2-(4-(2-MORFOLINOETOXI)-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 541 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,99 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,31-4,43 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,53 (t, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,45-2,49 (m, 4H), 1,77 (d, 2H), 1,34 (t, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,18 (s, 6H) ppm.

40 (♦) I-66: N2-(4-(3-MORFOLINOPROPOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45 MS (ES) 635 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,94 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,37-4,48 (m, 1H), 3,98 (t, 2H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,26-3,30 (m, 2H), 2,28-2,45 (m, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,71 (d, 2H), 1,50 (t, 2H), 1,13 (s, 6H), 1,06 (s, 6H) ppm.

I-67: 5-AMINOCARBONIL-N2-[4-FLUORO-3-(1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

50 MS (ES): 455,13 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,96 (a, 2H), 9,32 (s, 1H), 8,57 (a, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,27 (a, 1H), 4,37 (a, 1H), 2,06 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,21 (s, 6H) ppm.

55 I-68: 5-AMINOCARBONIL-N2-[4-ETOXI-3-(5-ETIL-1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

MS (ES): 509,37 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,75 (a, 1H), 9,35 (a, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,24 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,34 (a, 1H), 4,04 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,02 (d, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,22 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3H) ppm.

60 I-69: 5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-N2-[3-[5-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)TIO]-1H-TETRAZOL-1-IL]FENIL-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

65 MS (ES): 540,23 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,54 (a, 1H), 8,58 (a, 1H), 7,98 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,41 (c, J = 10,2 Hz, 3H), 2,71 (d, J = 4,8 Hz, 3H),

## ES 2 635 504 T3

2,08 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,79 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,31 (s, 6H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 282 MHz) - 81,32 (d, J = 10,7 Hz), - 179,85 ppm.

5 I-70: 5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-N2-{3-[5-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)TIO]-1H-TETRAZOL-1-IL}FENIL-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

10 MS (ES): 526,20 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,58 (a, 1H), 8,57 (a, 1H), 7,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,40 (c, J = 9,9 Hz, 3H), 1,96 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,56 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,30 (s, 6H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 282 MHz) -81,31 (d, J = 9,0 Hz) ppm.

I-71: 5-AMINOCARBONIL-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-N2-{3-[5-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)TIO]-1H-TETRAZOL-1-IL}FENIL-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

15 MS (ES): 565,20 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,96 (a, 1H), 9,30 (a, 1H), 8,59 (a, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (a, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,30 (a, 1H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,41 (c, J = 9,6 Hz, 3H), 2,72 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,20 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,63 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,28 (s, 6H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 282 MHz) -81,30 (d, J = 9,3 Hz) ppm.

20 I-72: 5-AMINOCARBONIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-N2-{3-[5-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)TIO]-1H-TETRAZOL-1-IL}FENIL-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

25 MS (ES): 551,56 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,98 (a, 1H), 9,34 (a, 1H), 8,58 (a, 2H), 8,00 (m, 3H), 7,68 (a, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,30 (a, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,40 (c, J = 10,2 Hz, 3H), 2,09 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,28 (s, 6H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 282 MHz) - 81,31 ppm.

I-73: 5-CIANO-N2-[4-FLUORO-3-(1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

30 MS (ES): 451,39 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,95 (s, 1H), 8,50 (a, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,02 (a, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 (t, 1H), 4,46 (a, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,96 (d, 2H), 1,83 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,17 (a, 6H) ppm.

35 I-74: 5-FLUORO-N2-[4-METOXI-3-(5-PROPIL-1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

40 MS (ES): 483,96 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,25 (a, 1H), 8,54 (a, 1H), 7,93 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,65 (a, 1H), 7,22 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,35 (a, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,65 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,53 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm.

I-75: 5-AMINOCARBONIL-N2-[4-METOXI-3-(5-PROPIL-1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

45 MS (ES): 523,49 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,55 (a, 1H), 9,23 (a, 1H), 8,53 (a, 2H), 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (a, 1H), 7,70 (a, 1H), 7,22 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,36 (a, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,17 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,38 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

I-76: 5-AMINOCARBONIL-N2-[4-METOXI-3-(5-PROPIL-1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

50 MS (ES): 509,56 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,60 (a, 1H), 9,28 (a, 1H), 8,60 (a, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,70 (a, 1H), 7,24 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,39 (a, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,65 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm.

I-77: 5-CIANO-N2-[4-FLUORO-3-(1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

60 MS (ES): 437,50 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,09 (a, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,41 (a, 1H), 1,69 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 1,12 (s, 6H), 1,03 (s, 6H) ppm.

I-78: 5-CIANO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-N2-{3-[5-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)TIO]-1H-TETRAZOL-1-IL}FENIL-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

65 MS (ES): 547,01 (M+H).

I-79: 5-CIANO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-N2-{3-[5-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)TIO]-1H-TETRAZOL-1-IL}FENIL-2,4-PIRIMIDINADIAMINA  
MS (ES): 532,99 (M+H).

5 I-80: 5-CIANO-N2-[4-METOXI-3-(5-PROPIL-1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

\*MS (ES): 505,28 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,87 (a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,64 (a, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,36 (a, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,68-1,54 (m, 6H), 1,07 (s, 6H), 0,90 (s, 6H), 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm.

I-81: 5-CIANO-N2-[4-METOXI-3-(5-PROPIL-1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

15 MS (ES): 491,07 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,97 (a, 1H), 8,52 (a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 4H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,68-1,61 (m, 4H), 1,33 (s, 6H), 1,19 (s, 6H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

20 I-82: N2-[4-DIFLUOROMETOXI-3-(5-ETIL-1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

25 MS (ES): 506,48 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,54 (s, 1H), 8,58 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 72,6 Hz, 1H), 4,39 (a, 1H), 2,72 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,54 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 282 MHz) -98,47 (d, J = 73 Hz), -179,88 ppm.

30 I-83: 5-AMINOCARBONIL-N2-[4-DIFLUOROMETOXI-3-(5-ETIL-1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

35 MS (ES): 531,74 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,91 (a, 1H), 9,31 (a, 1H), 8,56 (a, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,93 (a, 2H), 7,66 (a, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (a, 1H), 7,10 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 4,35 (a, 1H), 2,73 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,06 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 282 MHz) - 98,75 ppm.

I-84: 5-CIANO-N2-[4-DIFLUOROMETOXI-3-(5-ETIL-1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

40 MS (ES): 513,47 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,14 (a, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 72,3 Hz, 1H), 4,46 (a, 1H), 2,72 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,62 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 282 MHz) - 99,03 ppm.

45 I-85: 5-CIANO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-N2-[3-(TETRAZOL-5-IL)]FENIL-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

MS (ES) 419,10 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,87 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 1,92-1,88 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 12H)ppm.

50 I-86: 5-FLUORO-N2-{3-[1-N-ISOPROPIL-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

55 MS (ES) 468,11 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,34 (s, 1H), 8,13-8,1 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,42-7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29-7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,86-7,82 (m, 1H), 4,36 (s a, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,72-1,69 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,55-1,44 (m, 10H), 1,09 (s, 6H), 1,01 (s, 6H)ppm.

I-87: 5-FLUORO-N2-{3-[1-N-ISOPROPIL-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

60 MS (ES) 454,13 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,35 (s, 1H), 8,08-8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,9 (s, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,18-7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,86-7,81 (m, 1H), 4,42 (s a, 1H), 1,81-1,77 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,39-1,31 (t, J = 12 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,16 (s, 6H)ppm.

65 I-88: 5-CIANO-N2-{3-[1-N-ISOPROPIL-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA



## ES 2 635 504 T3

MS (ES) 475,12 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,05 (s, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,8 (s, 2H), 7,53-7,51 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,47-7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33-7,3 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,88-7,79 (m, 1H), 4,43 (s a, 1H), 2,17 (s, 3H), .66-1,63 (m, 4H), 1,54 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,07 (s, 6H), 0,96 (s, 6H)ppm.

5 I-89: N2-{3-[1-N-CICLOPROPIL-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

10 MS (ES) 466,16 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,32 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11-8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88-7,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48-7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,4-7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,96 (s a, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,72-1,68 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,98 (s, 6H)ppm.

15 I-90: N2-{3-[1-N-CICLOPROPIL-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

MS (ES) 451,00 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91-7,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 4,44 (s a, 1H), 3,97 (s a, 1H), 1,81-1,78 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,38-1,30 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 1,24 (m, 4H), 1,19 (s, 6H), 1,16 (s, 6H)ppm.

20 I-91: N2-{3-[1-N-(2-FLUOROETIL)-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

25 MS (ES) 472,16 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,29 (s, 1H), 8,09-8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88-7,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,41-7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27-7,2 (m, 2H), 4,94 (s a, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,77 (s a, 2H), 4,35 (s a, 1H), 2,2 (s, 3H), 1,72-1,68 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,52-1,43 (t, J = 12 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,99 (s, 6H)ppm.

I-92: N2-{3-[1-N-(2-FLUOROETIL)-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

30 MS (ES) 458,13 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,32 (s, 1H), 8,05-8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,9-7,89 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,24-7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,77 (s a, 2H), 4,4 (s a, 1H), 1,8-1,77 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,39-1,31 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 1,2 (s, 6H), 1,17 (s, 6H)ppm.

35 (♦) I-93: N2-[3-(2,5-DIMETIL-PIRROL-1-IL)-4-METOXI]FENIL-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

MS (ES) 467,13 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,89 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,22-7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99-6,96 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,69 (s a, 2H), 4,4 (s a, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,78-1,77 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,32-1,24 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (s, 6H)ppm.

40 I-94: 5-CIANO-N2-{3-[1-N-CICLOPROPIL-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

45 MS (ES) 473,14 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,04 (s a, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,63-7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53-7,5 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47-7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,42 (s a, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,98 (s a, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,67-1,52 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), 1,07 (s, 6H), 0,94 (s, 6H)ppm.

I-95: 5-CIANO-N2-{3-[1-N-CICLOPROPIL-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

50 MS (ES) 459,14 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,05 (s a, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,64-7,57 (m, 3H), 7,48-7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,54 (s a, 1H), 3,99 (s a, 1H), 1,72-1,68 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,42-1,34 (t, J = 12 Hz, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,12 (s a, 14H)ppm.

55 I-96: 5-CIANO-N2-{3-[1-N-(2-FLUOROETIL)-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

60 MS (ES) 479,13 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,03 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,55-7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,77 (s a, 2H), 4,42 (s a, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,68-1,53 (m, 4H), 1,08 (s, 6H), 0,59 (s, 6H)ppm.

I-97: 5-CIANO-N2-{3-[1-N-(2-FLUOROETIL)-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

MS (ES) 465,12 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,04 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,63-7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,38-7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,77 (s a, 2H), 4,5 (s a, 1H), 1,75-1,7 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,46-1,38 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 1,15 (s, 12H)ppm.

5 I-98: 5-FLUORO-N2-{3-[1-N-(2-MORFOLINOETIL)-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

MS (ES) 539,17 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,28 (s, 1H), 8,11-8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,39-7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 4,58 (s a, 2H), 4,36 (s a, 1H), 2,68 (s a, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,72-1,68 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,51-1,43 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H), 1,0 (s, 6H)ppm.

10 I-99: 5-FLUORO-N2-{3-[1-N-(2-MORFOLINOETIL)-(TETRAZOL-5-IL)]}FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

15 MS (ES) 525,24 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,31 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 4,58 (s a, 2H), 4,45 (s a, 1H), 2,69 (s a, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,83-1,79 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,44-1,39 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,2 (s, 6H)ppm.

20 (♦) I-100: N2-[3-(2,5-DIMETIL-PIRROL-1-IL)-4-FLUORO]FENIL-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

MS (ES) 469,21 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,17 (s, 1H), 7,86 (s a, 2H), 7,53 (s a, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,32 (s a, 1H), 2,24 (s a, 3H), 1,9 (s, 6H), 1,75-1,71 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,11 (s, 6H), 1,04 (s, 6H)ppm.

25 (♦) I-101: N2-[3-(2,5-DIMETIL-PIRROL-1-IL)-4-FLUORO]FENIL-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

30 MS (ES) 455,17 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,18 (s, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,58-7,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,39-7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24-7,18 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,4 (s a, 1H), 1,93 (s, 6H), 1,83-1,79 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,42-1,33 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,19 (s, 6H)ppm.

(♦) I-102: N2-[4-CIANO-3-(2,5-DIMETIL-PIRROL-1-IL)]FENIL-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

35 MS (ES) 476,18 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,75 (s, 1H), 8,1-8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73-7,7 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41-7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,29 (s a, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 1,7-1,66 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,51-1,43 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,07 (s, 6H), 1,01 (s, 6H)ppm.

40 (♦) I-103: N2-[3-(2,5-DIMETIL-PIRROL-1-IL)-4-(ISOPROPILAMINOCARBOXILOXI)]FENIL-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

MS (ES) 552,28 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,99-6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,32 (s a, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 1,7-1,66 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,51-1,42 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,07 (s, 6H), 1,02 (s, 6H), 0,95-0,93 (m, 6H)ppm.

45 (♦) I-104: N2-(4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

50 MS (ES) 551 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,29 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 4,65-4,70 (m, 1H), 4,37-4,52 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,02-3,17 (m, 2H), 1,94-2,06 (m, 6H), 1,60 (t, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,39 (s, 6H), 1,26 (d, 6H) ppm.

55 (♦) I-105: N2-(4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 565 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,59 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,38-4,54 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 5H), 2,67 (s, 3H), 1,90-2,12 (m, 6H), 1,78 (t, 2H), 1,37 (s, 12H), 1,22 (d, 6H) ppm.

60 (♦) I-106: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 478 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1 H) 8,00 (d, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,46-4,56 (m, 1H), 1,98 (d, 2H), 1,60 (t, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,38 (s, 6H) ppm.

65

(♦) I-107: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

5 MS (ES) 492 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,55 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,08 (d, 2H), 1,81 (t, 2H), 1,40 (s, 12H) ppm.

(♦) I-108: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-ETOXIFENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

10 MS (ES) 454 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,95 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 6,37 (t, 1H), 4,40-4,52 (m, 1H), 3,96 (c, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,44 (t, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,29 (t, 3H), 1,25 (s, 6H) ppm.

15 (♦) I-109: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-ETOXIFENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

20 MS (ES) 468 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,89 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 4,31-4,40 (m, 1H), 4,04 (c, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,00 (d, 2H), 1,83 (t, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,32 (t, 3H), 1,26 (s, 6H) ppm.

(♦) I-110: N2-(3-ACETILAMINO-5-METOXIFENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,75 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,82-7,81 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,15-7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,73-1,70 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,5-1,42 (t, J = 12 Hz, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,07 (s, 6H) ppm. MS (ES) 445,10 (M+H)

(♦) I-111: N2-(3,5-DIMETOXIFENIL)-5-FLUORO-N4-(1-N-OXIDE-2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

30 MS (ES) 419,10 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,1 (s a, 1H), 7,94-7,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,9 (s a, 1H), 6,9 (s a, 1H), 6,1 (s a, 1H), 4,58 (s a, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,06 (s a, 2H), 1,92 (s a, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,36 (s, 6H) ppm.

35 I-112: 5-(4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPIRIMIDIN-2-ILAMINO)-3-(5-METIL-1H-TETRAZOL-1-IL)PIRIDIN-2-OL

MS (ES) 457,50 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,36 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (s, a, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,10 (d, 2H), 1,80 (t, 2H), 1,05 (s, 6H), 1,00 (s, 6H) ppm.

40 I-113: 5-FLUORO-N2-(6-ISOPROPOXI-5-(5-METIL-1H-TETRAZOL-1-IL)PIRIDIN-3-IL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45 MS (ES) 499,60 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,40 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,05 (d, 2H), 1,75 (t, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), 1,20 (d, 6H) ppm.

I-114: 5-FLUORO-N2-(6-ISOPROPOXI-5-(5-METIL-1H-TETRAZOL-1-IL)PIRIDIN-3-IL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

50 MS (ES) 485,57 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,45 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,38 (s, a, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,95 (d, 2H), 1,58 (t, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), 1,20 (d, 6H) ppm.

(♦) I-115: 5-FLUORO-N2-(6-ISOPROPOXI-5-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)-PIRIDIN-3-IL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

55 MS (ES) 510,60 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,30 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,05 (d, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,15 (d, 6H) ppm.

60 (♦) I-116: 5-FLUORO-N2-(6-ISOPROPOXI-5-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)PIRIDIN-3-IL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 496,64 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,50 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,19 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,95 (d, 2H), 1,58 (t, 2H), 1,58 (s, 12H), 1,20 (d, 6H) ppm.

65

(♦) I-117: N2-(5-(DIFLUOROMETOXI)-6-ETOXIPIRIDIN-3-IL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 469,52 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,44 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,00 (c, 2H), 3,95 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,15 (d, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,42 (t, 3H), 1,35 (s, 6H), 1,25 (s, 6H) ppm.

(♦) I-118: N2-(5-(DIFLUOROMETOXI)-6-ETOXIPIRIDIN-3-IL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 455,59 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,50 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,95 (c, 2H), 3,85 (m, 1H), 2,10 (d, 2H), 1,95 (t, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,35 (s, 6H) ppm.

(♦) I-119: N2-(4-(2-MORFOLINOETOXI)-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 555 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,97 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,25-4,36 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,54 (t, 4H), 2,67 (t, 2H), 2,46-2,49 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,71 (d, 2H), 1,47 (t, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,06 (s, 6H) ppm.

(♦) I-120: N2-(4-(2-MORFOLINOETOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 539 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,89 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,35-4,50 (m, 1H), 4,36 (s a, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,51-3,73 (m, 6H), 3,18-3,30 (m, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,62 (t, 2H), 1,37 (s, 12H) ppm.

(♦) I-121: N2-(4-(2-MORFOLINOETOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 553 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,91 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 4,28-4,45 (m, 3H), 3,98 (d a, 2H), 3,50-3,72 (m, 6H), 3,15-3,31 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,02 (d, 2H), 1,82 (t, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,30 (s, 6H) ppm.

(♦) I-122: N2-(4-(2-METIL-1-MORFOLINOPROPAN-2-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 567 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,12 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,40-4,53 (m, 1H), 3,51-3,56 (m, 4H), 2,46-2,53 (m, 6H), 1,88 (d, 2H), 1,55 (t, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,17 (s, 6H) ppm.

(♦) I-123: N2-(4-(2-METIL-1-MORFOLINOPROPAN-2-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 581 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,08 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,33-4,44 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 4H), 2,47-2,56 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,70 (d, 2H), 1,47 (t, 2H), 1,19 (s, 6H), 1,08 (s, 12H) ppm.

(♦) I-124: N2-(4-(2-METIL-1-(PIRROLIDIN-1-IL)PROPAN-2-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 551 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,14 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 3,45 (dd, 2H), 2,57-2,67 (m, 4H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,68 (s a, 4H), 1,57 (t, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,19 (s, 12H) ppm.

(♦) I-125: 5-AMINOCARBONIL-N2-[4-FLUORO-3-(1H-TETRAZOL-1-IL)]FENIL-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

MS (ES) 565 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,57 (s a, 1H), 9,27 (s a, 1H), 8,57-8,60 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,38-4,50 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 2H), 3,49-3,53 (m, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,78-2,07 (m, 8H), 1,39 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,29 (s, 6H) ppm.

I-126: 5-FLUORO-N2-(6-ISOPROPOXI-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

## ES 2 635 504 T3

MS (ES) 499 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,20 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,82-1,35 (m, 22H) ppm.

5 I-127: 5-FLUORO-N2-(6-ISOPROPOXI-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 485 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,82-1,35 (m, 19H) ppm.

10 I-128:2-(6-ISOPROPOXI-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-ILAMINO)-4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

MS (ES) 524 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,88-1,30 (m, 25H) ppm.

15 I-129: 2-(6-ISOPROPOXI-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-ILAMINO)-4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

20 MS (ES) 506 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,79-1,33 (m, 25H) ppm.

I-130: 2-(6-ISOPROPOXI-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-ILAMINO)-4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

25 MS (ES) 492 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,80-1,33 (m, 22H) ppm;

I-131: 5-FLUORO-N2-(6-ISOPROPOXI-5-(1-ISOPROPIL-1H-TETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

30 MS (ES) 527 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 2,88-1,20 (m, 32H) ppm.

35 I-132: 5-FLUORO-N2-(6-ISOPROPOXI-5-(1-ISOPROPIL-1H-TETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 513 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,58 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,86-1,21 (m, 29H) ppm.

40 I-133: 2-(6-ISOPROPOXI-5-(1-ISOPROPIL-1H-TETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-ILAMINO)-4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

MS (ES) 552 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 2,90-1,20 (m, 32H) ppm.

45 I-134: 2-(6-ISOPROPOXI-5-(1-ISOPROPIL-1H-TETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-ILAMINO)-4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

50 MS (ES) 538 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,61 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 2,88-1,18 (m, 29H) ppm.

I-135: 2-(6-ISOPROPOXI-5-(1-ISOPROPIL-1H-TETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-ILAMINO)-4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

55 MS (ES) 534 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,69 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 2,84-1,27 (m, 32H) ppm.

I-136: 2-(6-ISOPROPOXI-5-(1-ISOPROPIL-1H-TETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-ILAMINO)-4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

60 MS (ES) 520 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,65 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 2,88-1,27 (m, 29H) ppm.

65 I-137: N2-(5-(1-CICLOPROPIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-6-ISOPROPOXIPIRIDIN-3-IL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

## ES 2 635 504 T3

MS (ES) 525 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,58 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,88-0,80 (m, 30H) ppm.

5 I-138: N2-(5-(1-CICLOPROPIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-6-ISOPROPOXIPIRIDIN-3-IL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 511 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,59 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,90-0,80 (m, 27H) ppm.

10 I-139: 2-(5-(1-CICLOPROPIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-6-ISOPROPOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

MS (ES) 532 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,28 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,98-0,80 (m, 30H) ppm.

15 I-140: 2-(5-(1-CICLOPROPIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-6-ISOPROPOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)-4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-5-CARBONITRILIO

20 MS (ES) 518 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,26 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,95-0,80 (m, 27H) ppm.

(♦) I-141: 1-(2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-5-(5-FLUORO-4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-ILOXI)ETIL)PIRROLIDIN-2-ONA

25 MS (ES) 538 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 4,49 (t, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,68 (t, 1H), 3,64 (t, 1H), 2,02-1,58 (m, 11H), 1,48 (m, 12H) ppm.

30 (♦) I-142: N2-(5-(DIFLUOROMETOXI)-6-(2-(PIRROLIDIN-1-IL)ETOXI)PIRIDIN-3-IL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 538 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 7,99 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,75 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,55-1,48 (m, 24H) ppm.

35 (♦) I-143: N2-(5-(DIFLUOROMETOXI)-6-(2-(PIRROLIDIN-1-IL)ETOXI)PIRIDIN-3-IL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 524 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,01 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 4,70 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,45-1,48 (m, 21H) ppm.

40 (♦) I-144: N2-(4-(1-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)PIPERIDIN-4-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45 MS (ES) 591 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,03 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,30-4,48 (m, 1H), 4,24-4,29 (m, 1H), 3,13 (c, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,47-2,49 (m, 2H), 1,85-1,98 (m, 4H), 1,54-1,63 (m, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,38 (s, 6H) ppm.

(♦) I-145: N2-(4-(1-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)PIPERIDIN-4-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

50 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,00 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,88-7,89 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,26-4,44 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1H), 3,11 (c, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,49-2,52 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 4H), 1,62-1,67 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,40 (s, 6H) ppm; MS (ES) 605 (M+H).

55 (♦) I-146: N2-(4-((R)-1-ISOPROPILPIRROLIDIN-3-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,94 (s, 1H), 7,81-7,82 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,40-4,47 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 4H), 2,47-2,50 (m, 3H), 2,09-2,14 (m, 1H), 1,67-1,90 (m, 3H), 1,21 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 1,01 (d, 6H) ppm; MS (ES) 537 (M+H).

60 (♦) I-147: N2-(4-((R)-1-ISOPROPILPIRROLIDIN-3-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

65 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,95 (s, 1H), 7,81-7,82 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,75-4,82 (m, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 2,55-2,69 (m, 3H), 2,45-2,48 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,10-2,13 (m, 1H), 1,78-1,82 (m, 1H), 1,68 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,08 (s, 12H), 0,99 (d, 6H) ppm; MS (ES) 551 (M+H).

(♦) I-148: N2-(4-((S)-1-ISOPROPILPIRROLIDIN-3-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,95 (s, 1H), 7,81-7,83 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,39-4,46 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 4H), 2,47-2,50 (m, 3H), 2,09-2,14 (m, 1H), 1,67-1,90 (m, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,03 (s, 6H), 1,02 (d, 6H) ppm; MS (ES) 537 (M+H).

(♦) I-149: N2-(4-((S)-1-ISOPROPILPIRROLIDIN-3-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,95 (s, 1H), 7,81-7,83 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 2,55-2,69 (m, 3H), 2,45-2,48 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,10-2,13 (m, 1H), 1,78-1,82 (m, 1H), 1,68 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,08 (s, 12H), 0,99 (d, 6H) ppm; MS (ES) 551 (M+H).

15 (♦) II-1: (6-(4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPIRIMIDIN-2-ILAMINO)-2,3-DIHIIDROBENZO[B][1,4]DIOXIN-2-IL)(PIPERIDIN-1-IL)METANONA

20 MS (ES) 527 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,76 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,78-1,42 (m, 10H), 1,19 (s, 12H) ppm.

(♦) II-2: (6-(4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPIRIMIDIN-2-ILAMINO)-2,3-DIHIIDROBENZO[B][1,4]DIOXIN-2-IL)(MORFOLINO)METANONA

25 MS (ES) 529 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,81 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,61-3,41 (m, 8H), 2,41 (s, 3H), 1,81-1,71 (d, 2H), 1,59-1,51 (t, 2H), 1,21-1,09 (d, 12H) ppm.

30 (♦) II-3: (6-(4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPIRIMIDIN-2-ILAMINO)-2,3-DIHIIDROBENZO[B][1,4]DIOXIN-2-IL)(PIPERIDIN-1-IL)METANONA

35 MS (ES) 513 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,51-3,41 (m, 4H), 1,65-1,41 (m a, 10H), 1,35 (d, 6H), 1,25 (d, 6H) ppm.

(♦) II-4: (6-(4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)-5-FLUOROPIRIMIDIN-2-ILAMINO)-2,3-DIHIIDROBENZO[B][1,4]DIOXIN-2-IL)(MORFOLINO)METANONA

40 MS (ES) 515 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,83 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,61-3,41 (m a, 8H), 1,81-1,71 (d, 2H), 1,39-1,09 (m, 14H), ppm.

(♦) II-5: 5-FLUORO-N2-(2,3-DIHIIDRO-2-((PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENZO[B][1,4]DIOXIN-6-IL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45 MS (ES) 513 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,69 (m a, 1H), 4,45 (m a, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,95 (m a, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,05-1,96 (t, 2H), 1,75-1,62 (d, 2H), 1,49-1,35 (d, 18H) ppm.

50 (♦) II-6: 5-FLUORO-N2-(2,3-DIHIIDRO-2-(MORFOLINOMETIL)BENZO[B][1,4]DIOXIN-6-IL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

55 MS (ES) 515 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,05 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,82 (m a, 4H), 3,35 (m a, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,15-2,01 (t, 2H), 1,95-1,90 (d, 2H), 1,59-1,35 (d, 12H) ppm.

(♦) II-7: 5-FLUORO-N2-(2,3-DIHIIDRO-2-((PIPERIDIN-1-IL)METIL)BENZO[B][1,4]DIOXIN-6-IL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

60 MS (ES) 499 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,89 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,25 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,85 (m a, 6H), 1,95-84 (d, 2H), 1,65 (m, 8H), 1,46-1,39 (d, 12H) ppm.

65 (♦) II-8: 5-FLUORO-N2-(2,3-DIHIIDRO-2-(MORFOLINOMETIL)BENZO[B][1,4]DIOXIN-6-IL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

MS (ES) 501 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,92 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (s a, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,69 (m a, 4H), 3,36 (m a, 4H), 2,42 (t, 2H), 1,95-1,86 (d, 2H), 1,68-1,59 (t, 2H), 1,49-1,35 (d, 12H) ppm.

5 (♦) II-9: N<sup>2</sup>-(2,2-DIMETIL-4-(2-FLUOROETIL)-1,4-BENZOXAZIN-3-ONA-7-IL]-5-FLUORO-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

MS (ES) 489,55 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,08 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,2-7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12-7,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,02-6,99 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,2 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 1,68-1,65 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,29-1,16 (m, 8H), 1,04 (s, 6H) ppm.

(♦) II-10: N<sup>2</sup>-(3,4-ETILENDIOXI)FENIL-5-FLUORO-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

15 MS (ES) 402,08 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,79 (s, 1H), 7,81-7,79 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,24 (s a, 2H), 7,11-7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63-6,6 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,5 (s a, 1H), 4,14 (s, 4H), 1,77-1,73 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,36-1,29 (m, 8H), 1,15 (s, 6H) ppm.

20 (♦) III-3: N<sup>2</sup>-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-TETRAMETIL-1-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)PIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,00 (t, 2H), 4,49-4,33 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,17 (d, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,72-1,68 (m, 4H), 1,51-1,43 (m, 4H), 1,11 (s, 12H), 1,06 (s, 6H); LCMS (m/z): 633 (MH<sup>+</sup>).

25 (♦) m-4: 1-(4-(2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)FENILAMINO)-5-FLUOROPYRIMIDIN-4-ILAMINO)-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-1-IL)ETANONA

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,89 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,07-6,91 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 4H), 2,15-1,95 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,68-1,59 (m, 9H), 1,20 (s, 6H), 0,96 (d, 6H); LCMS (m/z): 593 (MH<sup>+</sup>).

35 III-5: N<sup>2</sup>-(3-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-N<sup>4</sup>-(1-CICLOPROPIL-2,6-DIMETILPIPERIDIN-4-IL)-5-FLUOROPYRIMIDIN-2,4-DIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 10,03 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,90 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,10 Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 4,27-4,32 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 2H), 1,61-1,80 (m, 4H), 1,14-1,19 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,05 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,87 Hz, 3H), 0,56-0,59 (m, 1H), 0,36-0,38 (m, 2H), 0,20-0,23 (m, 1H); LCMS (m/z): 424 (MH<sup>+</sup>).

40 III-6: N<sup>4</sup>-(1-CICLOPROPIL-2,6-DIMETILPIPERIDIN-4-IL)-5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(4-METIL-3-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,85 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 10,73 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 4,05-4,18 (m, 1H), 3,19-3,21 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,54-1,76 (m, 4H), 1,02-1,12 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,33 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,89 Hz, 3H), 0,58-0,60 (m, 1H), 0,34-0,38 (m, 2H), 0,21-0,22 (m, 1H); LCMS (m/z): 438 (MH<sup>+</sup>).

50 III-7: N<sup>4</sup>-(1-CICLOPROPIL-2,6-DIMETILPIPERIDIN-4-IL)-5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(3-METOXI-5-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 10,03 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,90 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,20-3,22 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,60-1,83 (m, 4H), 1,11-1,15 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,05 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 0,55-0,58 (m, 1H), 0,35-0,37 (m a, 2H), 0,20-0,23 (m, 1H); LCMS (m/z): 454 (MH<sup>+</sup>).

III-8: N<sup>4</sup>-(1-CICLOPROPIL-2,6-DIMETILPIPERIDIN-4-IL)-5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(3-(5-METIL-1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

60 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,87-7,88 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,10 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 3,21-3,22 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,61-1,79 (m, 4H), 1,11-1,15 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,05 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 0,57-0,60 (m, 1H), 0,37-0,39 (m, 2H), 0,20-0,24 (m, 1H); LCMS (m/z): 438 (MH<sup>+</sup>).

65 III-9: N<sup>4</sup>-(1-CICLOPROPIL-2,6-DIMETILPIPERIDIN-4-IL)-5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(3-(5-(2,2,2-TRIFLUOROETILTIO)-1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA



<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,57 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,20 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 4,42 (c, J = 9,60 Hz, 2H), 4,10-4,19 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,61-1,78 (m, 4H), 1,13-1,16 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,10 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,50 Hz, 3H), 0,56-0,59 (m, 1H), 0,37-0,39 (m, 2H), 0,20-0,23 (m, 1H); LCMS (m/z): 538 (MH<sup>+</sup>).

5 III-10: N<sup>4</sup>-(1-CICLOPROPIL-2,6-DIMETILPIPERIDIN-4-IL)-5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(3-(5-(METILTIO)-1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,10 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,40 Hz, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 3,18-3,25 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,58-1,74 (m, 4H), 1,09-1,13 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,15 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,45 Hz, 3H), 0,55-0,60 (m, 1H), 0,37-0,39 (m, 2H), 0,20-0,25 (m, 1H); LCMS (m/z): 470 (MH<sup>+</sup>).

10 III-11: N<sup>4</sup>-(1-CICLOPROPIL-2,6-DIMETILPIPERIDIN-4-IL)-5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(4-FLUORO-3-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,96 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,33 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (t, J = 9,60 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,43 Hz, 1H), 4,05-4,18 (m, 1H), 3,18-3,20 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 1,58-1,77 (m, 1H), 1,09-1,13 (m, 1H), 1,03 (d, J = 5,90 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,90 Hz, 3H), 0,54-0,60 (m, 1H), 0,35-0,37 (m, 2H), 0,19-0,23 (m, 1H); LCMS (m/z): 442 (MH<sup>+</sup>).

20 (♦) III-12: 1-(4-(2-FLUORO-4-(5-FLUORO-4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,50 Hz, 0,5 H), 7,73 (d, J = 2,35 Hz, 0,5 H), 7,23 (t, J = 9,80 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 9,45 Hz, 1H), 4,35-4,37 (m, 2H), 3,74-3,77 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,57-1,80 (m, 3H), 1,42-1,50 (m, 4H), 1,24 (s, 3H), 1,07 (s, 6H), 1,06 (s, 6H); LCMS (m/z): 517 (MH<sup>+</sup>).

30 (♦) III-13: 1-(4-(2-FLUORO-4-(5-FLUORO-4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIPERIDIN-1-IL)ETANONA

35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 7,76 (s, 0,5 H), 7,72 (s, 0,5 H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,01 (t, J = 9,35 Hz, 1H), 4,36-4,43 (m, 1H), 3,75-3,76 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,75-1,84 (m, 3H), 1,60-1,72 (m, 4H), 1,46-1,57 (m, 1H), 1,19 (s, 6H), 1,03 (s, 6H); LCMS (m/z): 503 (MH<sup>+</sup>).

40 (♦) III-14: 5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(3-FLUORO-4-(1-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,07 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,30 Hz, 0,5 H), 7,74 (d, J = 2,35 Hz, 0,5 H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,01 (t, J = 9,25 Hz, 1H), 4,31-4,34 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,04-3,11 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 4H), 1,47 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,07 (s, 6H), 1,06 (s, 6H); LCMS (m/z): 553 (MH<sup>+</sup>).

50 (♦) III-5: 5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(3-FLUORO-4-(1-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

55 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,07 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,5 Hz, 0,5 H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 0,5 H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,01 (t, J = 9,35 Hz, 1H), 4,35-4,46 (m, 1H), 4,30-4,32 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,03-3,15 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,90-1,97 (m, 3H), 1,68-1,72 (m, 5H), 1,22 (s, 6H), 1,06 (s, 6H); LCMS (m/z): 539 (MH<sup>+</sup>).

60 (♦) III-16: N-ETIL-4-(2-FLUORO-4-(5-FLUORO-4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIPERIDIN-1-CARBOXAMIDA

65 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,06 (s, 1H), 7,71-7,75 (d, J = 3,85 Hz, 0,5 H), 7,71-7,72 (d, J = 2,30 Hz, 0,5 H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,01 (t, J = 9,25 Hz, 1H), 6,46-6,49 (m, 1H), 4,29-4,35 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,97-3,07 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,79 (m, 4H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,07 (s, 6H), 1,06 (s, 6H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS (m/z): 546 (MH<sup>+</sup>).

60 (♦) III-17: N-ETIL-4-(2-FLUORO-4-(5-FLUORO-4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIPERIDIN-1-CARBOXAMIDA

65 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,5 Hz, 0,5 H), 7,71 (d, J = 2,5 Hz, 0,5 H), 7,19-7,24 (m, 2H), 6,99 (t, J = 9,40 Hz, 1H), 6,46-6,49 (m, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 4,27-4,29 (m, 1H), 3,60-3,64 (m, 2H), 2,97-3,06 (m, 5H), 1,65-1,78 (m, 4H), 1,40-1,49 (m, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS (m/z): 532 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-18: 5-FLUORO-N2-(3-FLUORO-4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9,03 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 3,9$ , 1H), 7,70 (dd,  $J = 14,2$ , 2,3, 1H), 7,20 (t,  $J = 6,9$ , 2H), 6,95 (t,  $J = 9,3$ , 1H), 4,44 - 4,29 (m, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 3H), 2,33 - 2,18 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,61 - 1,40 (m, 4H), 1,06 (s, 6H), 1,05 (s, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H); LCMS (m/z): 517 ( $\text{MH}^+$ ).

(♦) III-19: 5-FLUORO-N2-(3-FLUORO-4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9,02 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 3,8$ , 1H), 7,69 (d,  $J = 14,5$ , 1H), 7,34 - 7,05 (m, 2H), 6,95 (t,  $J = 9,3$ , 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,34 - 4,04 (m, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 3H), 2,22 (app. t,  $J = 8,8$ , 3H), 1,90 - 1,80 (s, 1H), 1,69 - 1,47 (m, 4H), 1,23 - 1,13 (m, 2H), 1,19 (s, 6H), 1,02 (s, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H); LCMS (m/z): 503 ( $\text{MH}^+$ ).

15 (♦) III-20: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(1-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8,97 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 3,8$ , 1H), 7,53 (m, 2H), 7,26 - 7,09 (m, 1H), 7,06 - 6,86 (m, 1H), 6,98 (t,  $J = 7,5$ , 1H), 4,44 - 4,28 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 3,26 - 3,06 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,80 - 1,62 (m, 4H), 1,44 (t,  $J = 12,3$ , 2H), 1,07 (s, 6H), 1,06 (s, 6H); LCMS (m/z): 601 ( $\text{MH}^+$ ).

(♦) III-21: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(1-(METILSULFONIL)PIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8,96 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 3,8$ , 1H), 7,65 - 7,39 (m, 2H), 7,16 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 7,00 (t,  $J = 7,5$ , 1H), 6,97 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 4,50 - 4,33 (m, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 2H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,61 (m, 4H), 1,19 (s, 6H), 1,02 (s, 6H); LCMS (m/z): 587 ( $\text{MH}^+$ ).

30 (♦) III-22: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8,94 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 3,8$ , 1H), 7,52 (d,  $J = 8,9$ , 2H), 7,15 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 7,00 (t,  $J = 7,5$ , 1H), 6,95 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 4,43 - 4,27 (m, 2H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,71 - 1,38 (m, 6H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 6H); LCMS (m/z): 524 ( $\text{MH}^+$ ).

(♦) III-23: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8,94 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 3,8$ , 1H), 7,60 - 7,45 (m, 2H), 7,14 (d,  $J = 8,1$ , 1H), 6,97 (t,  $J = 7,5$ , 1H), 6,94 (m, 1H), 4,48 - 4,33 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,67 - 1,53 (m, 4H), 1,18 (s, 6H), 1,12 - 1,15 (m, 2H), 1,02 (s, 6H); LCMS (m/z): 510 ( $\text{MH}^+$ ).

(♦) III-24: 5-FLUORO-N2-(3-FLUORO-4-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-ILOXI)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9,05 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 3,8$ , 1H), 7,74 (d,  $J = 14,1$ , 1H), 7,21 (t,  $J = 7,5$ , 2H), 6,99 (t,  $J = 9,2$ , 1H), 4,43 - 4,28 (m, 2H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,90 - 1,87 (m, 2H), 1,68 - 1,42 (m, 6H), 1,06 (s, 6H), 1,05 (s, 6H); LCMS (m/z): 476 ( $\text{MH}^+$ ).

50 (♦) III-25: N2-(3,5-DIFLUORO-4-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

55  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9,30 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 3,8$ , 0H), 7,45 (d,  $J = 11,1$ , 2H), 7,30 (d,  $J = 8,8$ , 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,68 - 1,42 (m, 6H), 1,06 (s, 6H), 1,05 (s, 6H); LCMS (m/z): 494 ( $\text{MH}^+$ ).

(♦) III-26: N2-(3,5-DIFLUORO-4-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

60  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9,29 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 3,8$ , 1H), 7,45 (d,  $J = 11,3$ , 2H), 7,29 (d,  $J = 7,9$ , 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 1,88 - 1,83 (m, 2H), 1,69 - 1,51 (m, 4H), 1,19 (s, 6H), 1,15 - 1,19 (m, 2H), 1,02 (s, 6H); LCMS (m/z): 480 ( $\text{MH}^+$ ).

65 (♦) III-28: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(PIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,91 (t, J = 7,5, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 2,92 - 2,89 (m, 3H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,69 - 1,64 (m, 3H), 1,43 - 1,35 (m, 3H), 1,19 (s, 6H), 1,12 - 1,19 (m, 2H), 1,03 (s, 6H); LCMS (m/z): 509 (MH<sup>+</sup>).

5 (♦) III-29: N2-[4-(1,1-DIOXO-HEXAHIDRO-1λ6-TIOPIRAN-4-ILOXI)-3-FLUORO-FENIL]-5-FLUORO- N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETIL-PIPERIDIN-4-IL)-PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,10 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,29-7,10 (m, 2H), 7,06 (t, J = 9,3, 1H), 4,50 - 4,33 (m, 2H), 3,22 - 3,05 (m, 4H), 2,20-2,16 (m, 7H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,51-1,49 (m, 2H), 1,15-1,03 (m, 12H); LCMS (m/z): 524 (MH<sup>+</sup>).

10 (♦) III-30: N2-[4-(1,1-DIOXO-HEXAHIDRO-1λ6-TIOPIRAN-4-ILOXI)-3-FLUORO-FENIL]-5-FLUORO- N4-(2,2,6,6-TETRAMETIL-PIPERIDIN-4-IL)-PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,09 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,26-7,08 (m, 2H), 7,06 (t, J = 9,3, 1H), 4,57 - 4,30 (m, 1H), 3,22 - 3,05 (m, 4H), 2,20-2,16 (m, 4H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,20-1,03 (m, 16H); LCMS (m/z): 510 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-31: N2-[3-DIFILUOROMETOXI-4-(1,1-DIOXO-HEXAHIDRO-1λ6-TIOPIRAN-4-ILOXI)-FENIL]-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETIL-PIPERIDIN-4-IL)-PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,8, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,24 - 7,11 (m, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,27-4,11 (m, 1H), 3,26 - 3,03 (m, 4H), 2,17 (s a, 7H), 1,67 (d, J = 8,9, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,05 - 0,982 (m, 12H); LCMS (m/z): 572 (MH<sup>+</sup>).

25 (♦) III-32: N2-[3-DIFLUOROMETOXI-4-(1,1-DIOXO-HEXAHIDRO-1λ6-TIOPIRAN-4-ILOXI)-FENIL]-5- FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETIL-PIPERIDIN-4-IL)-PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,8, 1H), 7,55 (d, J = 8,3, 2H), 7,17 (d, J = 3,8, 1H), 7,05-6,92 (m, 2H), 4,54-4,35 (m, 2H), 3,26 - 3,03 (m, 4H), 2,17 (d, J = 5,0, 4H), 1,67 (d, J = 8,9, 2H), 1,20 - 1,02 (m, 16H); LCMS (m/z): 558 (MH<sup>+</sup>).

30 (♦) III-33: 2-(4-(2-FLUORO-4-(5-FLUORO-4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIPERIDIN-1-IL)ACETAMIDA

35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,03 (s, 1H), 7,82 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,74- 7,67 (m, 1H), 7,35 - 6,79 (m, 5H), 4,40-4,29 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 2,85 (s a, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 4H), 1,85-1,41 (m, 8H), 1,12-0,997 (m, 12H); LCMS (m/z): 532 (MH<sup>+</sup>).

40 (♦) III-34: 2-(4-(2-FLUORO-4-(5-FLUORO-4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIPERIDIN-1-IL)ACETAMIDA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 7,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,75- 7,68 (m, 1H), 7,25 - 6,93 (m, 6H), 4,40-4,29 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 2,82 (s a, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 6H), 1,20-1,03 (m, 14H); LCMS (m/z): 518 (MH<sup>+</sup>).

45 (♦) III-35: 2-(4-(2-(DIFLUOROMETOXI)-4-(5-FLUORO-4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIPERIDIN-1-IL)ACETAMIDA

50 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,93 (s, 1H), 7,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 3H), 6,97-6,90 (m, 1H), 4,45-4,19 (m, 2H), 2,82 (s a, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,95-1,71 (m, 2H), 1,65-1,41 (m, 6H), 1,05-0,953 (m, 14H); LCMS (m/z): 580 (MH<sup>+</sup>).

(♦) IIII-36: 2-(4-(2-(DIFLUOROMETOXI)-4-(5-FLUORO-4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIPERIDIN-1-IL)ACETAMIDA

55 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,94 (s, 1H), 7,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 3H), 6,97-6,93 (m, 1H), 4,45-4,19 (m, 2H), 2,82 (s a, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 2H), 1,90-1,64 (m, 6H), 1,18-1,03 (m, 14H); LCMS (m/z): 566 (MH<sup>+</sup>).

60 (♦) III-37: 2-(4-(2-(DIFLUOROMETOXI)-4-(5-FLUORO-4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIPERIDIN-1-IL)ETANOL

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,95 (s, 1H), 7,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 4,40-4,13 (m, 3H), 3,49-3,40 (m, 2H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 5H), 1,90-1,34 (m, 8H), 1,08-1,01 (m, 12H); LCMS (m/z): 567 (MH<sup>+</sup>).

65

(♦) III-38: 2-(4-(2-(DIFLUOROMETOXI)-4-(5-FLUORO-4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)FENOXI)PIPERIDIN-1-IL)ETANOL

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8,95 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 4,40-4,13 (m, 3H), 3,46-3,26 (m, 4H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,90-1,44 (m, 4H), 1,28-1,01 (m, 14H); LCMS ( $m/z$ ): 553 ( $\text{MH}^+$ ).

(♦) III-39:  $\text{N}^2$ -(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(1-ISOPROPILAZETIDIN-3-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO- $\text{N}^4$ -(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

10 LCMS ( $m/z$ ): 523 ( $\text{MH}^+$ ).

(♦) III-61: -FLUORO- $\text{N}^2$ -(4-ISOPROPOXI-3-(ISOPROPILAMINO)FENIL)- $\text{N}^4$ -(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,77 (d, 1H,  $J = 3,9$  Hz), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,56-6,53 (m, 2H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,21-1,03 (m, 28H); LCMS ( $m/z$ ): 459 ( $\text{MH}^+$ ).

(♦) III-62: 5-FLUORO- $\text{N}^2$ -(4-ISOPROPOXI-3-(ISOPROPILAMINO)FENIL)- $\text{N}^4$ -(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8,55 (s, 1H), 7,79 (d, 1H,  $J = 3$  Hz), 7,20-7,00 (m, 2H), 6,56-6,53 (m, 2H), 4,40-4,24 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,17-1,07 (m, 31H); LCMS ( $m/z$ ): 473 ( $\text{MH}^+$ ).

25 III-63: 5-FLUORO- $\text{N}^2$ -(4-METIL-3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)- $\text{N}^4$ -(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 8,7$  Hz), 7,85 (d, 1H,  $J = 3,9$  Hz), 7,60 (d, 1H,  $J = 1,5$  Hz), 7,23-7,18 (m, 2H), 4,58-4,34 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,70-1,02 (m, 16H); LCMS ( $m/z$ ): 440 ( $\text{MH}^+$ ).

35 III-64: 5-FLUORO- $\text{N}^2$ -(4-METIL-3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)- $\text{N}^4$ -(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

$^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,00 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 7,85 (d, 1H,  $J = 3,9$  Hz), 7,60 (d, 1H,  $J = 1,5$  Hz), 7,23 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 4,46-4,14 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,70-0,955 (m, 17H); LCMS ( $m/z$ ): 454 ( $\text{MH}^+$ ).

(♦) III-65: 5-FLUORO- $\text{N}^2$ -(4-ISOPROPOXI-3-(ISOPROPIL(METIL)AMINO)FENIL)- $\text{N}^4$ -(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,16 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 4,46-4,35 (m, 2H), 3,84-3,76 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,33-0,980 (m, 29H); LCMS ( $m/z$ ): 473 ( $\text{MH}^+$ ).

(♦) III-66: 5-FLUORO- $\text{N}^2$ -(4-ISOPROPOXI-3-(ISOPROPIL(METIL)AMINO)FENIL)- $\text{N}^4$ -(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8,63 (s, 1H), 7,78 (d, 1H,  $J = 3,9$  Hz), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz), 4,43-4,35 (m, 2H), 3,84-3,74 (m, 1H), 2,30-1,92 (m, 2H), 1,73-1,40 (m, 2H), 1,20-0,980 (m, 30H); LCMS ( $m/z$ ): 487 ( $\text{MH}^+$ ).

55 III-68: 5-FLUORO- $\text{N}^4$ -(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)- $\text{N}^2$ -[3-(TETRAZOL-5-IL)]FENIL-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

$^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300MHz):  $\delta$  8,97 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,70 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1,46 (t,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 1,07 (s, 12H); LCMS ( $m/z$ ): 426,11 ( $\text{MH}^+$ ).

60 III-69: 5-FLUORO- $\text{N}^4$ -(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)- $\text{N}^2$ -[3-(TETRAZOL-5-IL)]FENIL-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

65  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300MHz):  $\delta$  8,97 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,48 (s, 3H), 1,72 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1,21 (m, 8H), 1,03 (s, 6H); LCMS ( $m/z$ ): 412,07 ( $\text{MH}^+$ ).

(♦) III-78: N2-{3,5-DIFLUORO-4-[(N-METILSULFONAMIDA-PIPERIDIN-4-IL)OXI]}FENIL-5-FLUORO- N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 9,39 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,94 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,47 - 3,14 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,73 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,42 (m, 12H); LCMS (m/z): 571,07 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-79: N2-{3,5-DIFLUORO-4-[(N-METILSULFONAMIDA-AZEPAN-4-IL)OXI]}FENIL-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 9,37 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,94 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,39 - 3,12 (m, 4H), 2,87 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,47 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 2,07 - 1,84 (m, 8H), 1,59 - 1,53 (s, 12H); LCMS (m/z): 585,07 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-80: N2-{3,5-DIFLUORO-4-[(N-METILSULFONAMIDA-AZEPAN-4-IL)OXI]}FENIL-5-FLUORO- N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 9,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 10H), 1,36 (m, 12H); LCMS (m/z): 571,06 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-81: N2-{4-[(N-ACETIL-AZEPAN-4-IL)OXI]-3,5-DIFLUORO-}FENIL-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 9,36 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,02 - 1,76 (m, 13H), 1,41 (s, 12H); LCMS (m/z): 549,21 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-82: N2-{4-[(N-ACETIL-AZEPAN-4-IL)OXI]-3,5-DIFLUORO}FENIL-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 9,30 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 4H), 1,92 - 1,51 (m, 13H), 1,19 (s, 6H), 1,04 (s, 6H); LCMS (m/z): 535,09 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-83: N2-{3,5-DIFLUORO-4-[(N-ETILUREA-AZEPAN-4-IL)OXI]}FENIL-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 9,29 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 6,19 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,66 - 3,22 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,85 - 1,65 (m, 8H), 1,44 (m, 8H), 1,05 (6s, H), 0,98 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS (m/z): 578,17 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-84: N2-{3,5-DIFLUORO-4-[(N-METILSULFONAMIDA-PIPERIDIN-4-IL)OXI]}FENIL-5-FLUORO- N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 9,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,37 (m, 2H), 1,3 (s, 6H), 1,18 (s, 6H); LCMS (m/z): 557,10 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-85: N2-{3,5-DIFLUORO-4-[(N-ETILUREA-AZEPAN-4-IL)OXI]}FENIL-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 9,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,18 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,41 - 3,18 (m, 6H), 3,02 (m, 2H), 1,92 - 1,71 (m, 6H), 1,53 - 1,37 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,19 (s, 6H), 0,98 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS (m/z): 564,19 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-86: N2-{3-DIFLUOROMETOXI-4-[(N-ETILUREA-PIPERIDIN-4-IL)OXI]}FENIL-5-FLUORO- N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 75 Hz, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,25 - 2,96 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,54 - 1,47 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,16 (s, 6H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS (m/z): 580,12 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-87: N2-{3-DIFLUOROMETOXI-4-[(N-ETILUREA-AZEPAN-4-IL)OXI]}FENIL-5-FLUORO- N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 8,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,18 - 6,65 (m, 3H), 6,18 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,42 - 3,32 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,8 - 1,68 (m, 6H), 1,47 (m, 4H), 1,12 (s, 2H), 1,09 (s, 12H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS (m/z): 608,2 (MH<sup>+</sup>).

5 (♦) III-88: N2-{3-DIFLUOROMETOXI-4-[(N-ETILUREA-AZEPAN-4-IL)OXI]}FENIL-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 8,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 - 6,66 (m, 2H), 6,19 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,34 (s, 4H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,57 (s, 2H), 1,39 - 1,32 (m, 8H), 1,18 (s, 6H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS (m/z): 594,20 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-89: N2-{3-DIFLUOROMETOXI-4-[(N-METILSULFONAMIDA-AZEPAN-4-IL)OXI]}FENIL-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 8,95 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 98,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,17 - 6,68 (m, 3H), 4,42 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,02 - 1,86 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,08 (s, 12H); LCMS (m/z): 615,16 (MH<sup>+</sup>).

20 (♦) III-90: N2-{3-DIFLUOROMETOXI-4-[(N-METILSULFONAMIDA-AZEPAN-4-IL)OXI]}FENIL-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 62,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,86 (m, 6H), 1,63 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,21 (s, 6H); LCMS (m/z): 601,11 (MH<sup>+</sup>).

25 (♦) III-91: N2-{4-[(N-ACETIL-PIPERIDIN-4-IL)OXI]-3,5-DIFLUORO}FENIL-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 9,32 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,16 (s a, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,85 (m, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,11 (s, 12H); LCMS (m/z): 535,15 (MH<sup>+</sup>).

35 (♦) III-92: N2-{4-[(N-ACETIL-PIPERIDIN-4-IL)OXI]-3,5-DIFLUORO}FENIL-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)-2,4-PIRIMIDINADIAMINA

35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 9,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,48 (s a, 1H), 4,16 (s a, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,20 (s, 6H); LCMS (m/z): 521,13 (MH<sup>+</sup>).

40 (♦) III-95: N2-(3-CORO-4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,94 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,73 (s a, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 3H), 2,25 (t, 2H, J = 9,3 Hz), 2,16 (s, 3H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,43 (t, 2H, J = 11,7 Hz), 1,05 (s, 6H), 1,03 (s, 6H), 0,94 (d, 6H, J = 6,6 Hz); LCMS (m/z): 533 (M<sup>+</sup>).

50 (♦) III-96: N2-(3-CORO-4-(1-(2-FLUROETIL)PIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

50 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,95 (s a, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,72 (s a, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,58 (dt, 1H, J = 47,7,4,8 Hz), 4,42 (dt, 1H, J = 47,7,4,8 Hz), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,64 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 2,54 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 2,27 (t, 2H, J = 9,0 Hz), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 2H), 1,17 (s, 6H), 1,00 (s, 6H); LCMS (m/z): 523 (M<sup>+</sup>).

55 (♦) III-97: N2-(3-CORO-4-(1-(2-FLUROETIL)PIPERDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

60 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,95 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,74 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,58 (dt, 1H, J = 47,1,4,8 Hz), 4,42 (dt, 1H, J = 47,1,4,8 Hz), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 4H), 1,43 (t, 2H, J = 11,7 Hz), 1,05 (s, 6H), 1,04 (s, 6H); LCMS (m/z): 537 (M<sup>+</sup>).

65 (♦) III-98: N2-(3-CORO-4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,97 (s a, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,72 (s a, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,67 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 2,25 (t, 2H, J = 9,3 Hz), 1,95-1,88 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 1,08 (s, 6H), 0,94 (d, 6H, J = 6,3 Hz); LCMS (m/z): 519 (M<sup>+</sup>).

5 (♦) III-99: (S)-N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(TETRAHIDROFURAN-3-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,97 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,50 (s a, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 150,0 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,65 (d-like, 2H, J = 11,7 Hz), 1,43 (t, 2H, J = 12,0 Hz), 1,05 (s, 12H); LCMS (m/z): 510 (MH<sup>+</sup>).

10 (♦) III-100: (S)-N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(TETRAHIDROFURAN-3-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,44 (s a, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,51 (s a, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 150,0 Hz), 6,95 (s, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 3,86-3,70 (m, 4H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,93 (d-like, 2H, J = 14,4 Hz), 1,57 (t, 2H, J = 12,6 Hz), 1,39 (s, 6H), 1,35 (s, 6H); LCMS (m/z): 496 (MH<sup>+</sup>).

20 (♦) III-101: 5-FLUORO-N2-(4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,94 (s a, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,74 (s a, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 3H), 2,29 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,15 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 4H), 1,41 (t, 2H, J = 11,7 Hz), 1,04 (s, 6H), 0,99 (s, 6H), 0,93 (d, 6H, J = 6,6 Hz); LCMS (m/z): 567 (MH<sup>+</sup>).

30 (♦) III-102: 5-FLUORO-N2-(4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,19 (s a, 1H), 8,70 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,84 (s a, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 2H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,54 (t, 2H, J = 12,6 Hz), 1,37 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,22 (d, 6H, J = 6,3 Hz); LCMS (m/z): 553 (MH<sup>+</sup>).

(♦) III-103: (cis) N2-(3-(difluorometoxi)-4-(3-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina·TFA

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,98 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,52 (s a, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 150,6 Hz), 4,60 (d, 1H, J = 48,3 Hz), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,67-1,64 (m, 2H), 1,43 (t, 2H, J = 12,3 Hz), 1,05 (s, 12H), 0,95 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,94 (d, 6H, J = 6,6 Hz); LCMS (m/z): 583 (MH<sup>+</sup>).

45 (♦) III-104: (cis) N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(3-FLUORO-1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

50 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,98 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,52 (s a, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 150,9 Hz), 4,77 (d, 1H, J = 48,3 Hz), 4,50-4,35 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,18 (s, 6H), 1,12 (t, 2H, J = 9,6 Hz), 1,01 (s, 6H), 0,94 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,92 (d, 6H, J = 6,3 Hz); LCMS (m/z): 569 (MH<sup>+</sup>).

55 (♦) III-105: (trans) N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(3-FLUORO-1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

60 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8,98 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,51 (s a, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 149,7 Hz), 4,60 (dm, 1H, J = 48,3 Hz), 4,40-4,25 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,67-1,64 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,43 (t, 2H, J = 12,3 Hz), 1,05 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,95 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,94 (d, 6H, J = 6,6 Hz); LCMS (m/z): 583 (MH<sup>+</sup>).

65 (♦) III-106: (trans) N2-(3-(difluorometoxi)-4-(3-fluoro-1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil)-5-fluoro-N4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

## ES 2 635 504 T3

- 5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8,98 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H,  $J = 3,9$  Hz), 7,55 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 7,49 (s a, 1H), 7,15 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 7,02 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 6,93 (d, 1H,  $J = 150,0$  Hz), 4,50 (d, 1H,  $J = 50,4$  Hz), 4,50-4,35 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,32-2,16 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,18 (s, 6H), 1,12 (t, 2H,  $J = 12,6$  Hz), 1,01 (s, 6H), 0,95 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz), 0,94 (d, 6H,  $J = 6,3$  Hz); LCMS (m/z): 569 (MH $^+$ ).
- 10 (♦) III-107: N2-(4-(3,3-DIFLUORO-1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5- FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA
- 15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8,99 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz), 7,56 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 7,52 (s a, 1H), 7,16 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,05 (d, 1H,  $J = 9,3$  Hz), 6,92 (d, 1H,  $J = 149,7$  Hz), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,43 (t, 2H,  $J = 12,9$  Hz), 1,05 (s, 12H), 0,95 (d, 6H,  $J = 6,6$  Hz); LCMS (m/z): 601 (MH $^+$ ).
- 20 (♦) III-108: N2-(4-(3,3-DIFLUORO-1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-(DIFLUOROMETOXI)FENIL)-5- FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA
- 25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  8,99 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H,  $J = 3,9$  Hz), 7,57 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 7,51 (s a, 1H), 7,15 (d, 1H,  $J = 9,6$  Hz), 7,05 (d, 1H,  $J = 9,6$  Hz), 6,92 (d, 1H,  $J = 148,5$  Hz), 4,50-4,35 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,18 (s, 6H), 1,43 (t, 2H,  $J = 12,3$  Hz), 1,01 (s, 6H), 0,95 (d, 6H,  $J = 6,3$  Hz); LCMS (m/z): 587 (MH $^+$ ).
- 30 (♦) III-109: 5-FLUORO-N2-(3-FLUORO-4-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-ILOXI)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA
- 35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9,04 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 3,9$ , 0H), 7,74 (dd,  $J = 14,2$ , 2,3, 1H), 7,30 - 7,11 (m, 2H), 6,99 (t,  $J = 9,3$ , 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 2H), 1,65 - 1,49 (m, 4H), 1,19 (s, 6H), 1,19 - 1,12 9m, 2H), 1,02 (s, 6H); LCMS (m/z): 462 (MH $^+$ ).
- 40 (♦) III-110: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1-TRIDEUTEROMETIL-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA
- 45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7,76 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1H), 6,51 (t,  $J = 75$  Hz, 1H), 5,62 (d,  $J = 7,43$  Hz, 1H), 4,50-4,53 (m, 2H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,13-3,24 (m, 4H), 2,23-2,36 (m, 4H), 1,98-2,09 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,31 (d,  $J = 6,60$  Hz, 6H); LCMS (m/z): 568 (MH $^+$ ).
- 50 (♦) III-111: N2-(3-(CLORO)-4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1-TRIDEUTEROMETIL-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA
- 55  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7,73 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 2,50$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J = 2,75$  Hz & 6,06 Hz, 1H), 6,88 (d,  $J = 2,75$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,73 (d,  $J = 8,26$  Hz, 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 3H), 2,33-2,41 (m, 2H), 1,85-2,03 (m, 6H), 1,34 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 1,15 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,05 (d,  $J = 6,60$  Hz, 6H); LCMS (m/z): 537 (MH $^+$ ).
- 60 (♦) III-112: N2-(3-(DIFLUOROMETOXI)-4-(3-FLUORO-1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)FENIL)-5- FLUORO-N4-(1-TRIDEUTEROMETIL-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA
- 65  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  7,76 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (dd,  $J = 2,33$  Hz & 6,60 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,69 (t,  $J = 73,50$  Hz, 1H), 5,50 (d,  $J = 8,00$  Hz, 1H), 4,88-4,89 (m, 0,5H), 4,71-4,73 (m, 0,5H), 4,54-4,57 (m, 1H), 4,35-4,39 (m, 1H), 2,96-3,00 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 2H), 2,41-2,46 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 3H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,06 (d,  $J = 6,60$  Hz, 6H); LCMS (m/z): 586 (MH $^+$ ).
- III-113: 5-FLUORO-N2-(4-METIL-3-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-N4-(1-TRIDEUTEROMETIL-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA
- $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,84 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,13 (s, 6H); LCMS (m/z): 443 (MH $^+$ ).
- III-114: 5-FLUORO-N2-(3-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-N4-(1-TRIDEUTEROMETIL-2,2,6,6-TETRAMETILPEPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA
- $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  10,03 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89-7,95 (m, 2H), 7,40 (t,  $J = 8,10$  Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 4,28-4,30 (m, 1H), 1,67 (d,  $J = 9,63$  Hz, 2H), 1,43 (t,  $J = 12,10$  Hz, 2H), 1,04 (s, 6H), 0,90 (s, 6H); LCMS (m/z): 429 (MH $^+$ ).



## ES 2 635 504 T3

III-115: 5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(3-(5-METIL-1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-N<sup>4</sup>-(1-TRIDEUTEROMETIL-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,44 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,97 (d, J = 3,60 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,15 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,15 Hz, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,06 (d, J = 12,65 Hz, 2H), 1,78 (t, J = 12,45 Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,29 (s, 6H); LCMS (m/z): 443 (MH<sup>+</sup>).

III-116: N<sup>2</sup>-(3-CICLOPROPIL-5-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 10,01 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3,85 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,33 (m a, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,09-1,14 (m, 2H), 0,98-1,07 (m, 2H), 0,94-0,96 (m, 12H), 0,72-0,77 (m, 2H); LCMS (m/z): 452 (MH<sup>+</sup>).

15 III-117: N<sup>2</sup>-(3-CICLOPROPIL-5-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 10,01 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,92 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3,57 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,23 (m a, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,89-1,95 (m, 1H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,34-1,42 (m, 2H), 1,00 (s, 6H), 0,95-0,97 (m, 2H), 0,80 (s, 6H), 0,73-0,75 (m, 2H); LCMS (m/z): 466 (MH<sup>+</sup>).

III-118: N<sup>2</sup>-(4-CICLOPROPIL-3-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,87 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,93 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 4,34 (m a, 1H), 1,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,09-1,17 (m, 2H), 1,02 (s, 6H), 0,99 (s, 6H), 0,63-0,67 (m, 2H), 0,42-0,45 (m, 2H); LCMS (m/z): 452 (MH<sup>+</sup>).

30 III-119: N<sup>2</sup>-(4-CICLOPROPIL-3-(1H-TETRAZOL-1-IL)FENIL)-5-FLUORO-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,87 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,86 (d, J = 4,13 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 4,24 (m a, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,61-1,64 (m, 2H), 1,37-1,47 (m, 3H), 1,03 (s, 6H), 0,87 (s, 6H), 0,65 (m, 2H), 0,43 (m, 2H); LCMS (m/z): 466 (MH<sup>+</sup>).

III-120: 5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(4-FLUORO-3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,29 (s, 1H), 7,93-8,03 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 9,9 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,58-4,30 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,17-0,992 (m, 15H); LCMS (m/z): 444 (MH<sup>+</sup>).

45 III-121: 5-Fluoro-N<sup>2</sup>-(4-fluoro-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,29 (s, 1H), 8,13-7,63 (m, 3H), 7,40-7,15 (m, 2H), 4,48-4,20 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,12-1,18 (m, 6H), 1,13-0,872 (m, 12H); LCMS (m/z): 458 (MH<sup>+</sup>).

50 III-122: 5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(4-ISOPROPOXI-3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

55 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,07 (s, 1H), 7,90-7,78 (m, 2H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 9 Hz), 4,52 (h, 1H, J = 6 Hz), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,30-1,01 (m, 21H); LCMS (m/z): 484 (MH<sup>+</sup>).

III-123: 5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(4-ISOPROPOXI-3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-N<sup>4</sup>-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

60 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,08 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,15-7,02 (m, 1H), 4,52 (h, 1H, J = 6 Hz), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,12-0,850 (m, 24H); LCMS (m/z): 498 (MH<sup>+</sup>).

III-124: 5-FLUORO-N<sup>2</sup>-(3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-4-(TETRAIDRO-2H-PIRAN-4-ILOXI)FENIL)-N<sup>4</sup>-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

65

<sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,08 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,18-7,10 (m, 2H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 3H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,17-1,05 (m, 2H), 0,984 (s, 12H); LCMS (m/z): 526 (MH<sup>+</sup>).

5 III-125: 5-FLUORO-N2-(3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-4-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-ILOXI)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,04 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,18-7,10 (m, 2H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,35-3,24 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 2,05-1,55 (m, 7H), 1,35-1,13 (m, 6H), 0,977-0,780 (m, 9H); LCMS (m/z): 540 (MH<sup>+</sup>).

III-126: 5-FLUORO-N2-(3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-4-(OXETAN-3-ILOXI)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

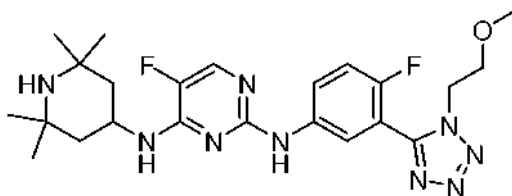
15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,11 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 5,28 (p, 1H, J = 5,4 Hz), 4,84 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,64 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,17-0,984 (m, 15H); LCMS (m/z): 498 (MH<sup>+</sup>).

20 III-127: 5-FLUORO-N2-(3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-4-(OXETAN-3-ILOXI)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,11 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 5,28 (p, 1H, J = 5,4 Hz), 4,84 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,46 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,07-0,839 (m, 12H); LCMS (m/z): 512 (MH<sup>+</sup>).

III-128: 5-FLUORO-N2-(4-FLUORO-3-(1-(2-METOXIETIL)-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,28 (s, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,66 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,06 (s, 6H); 0,95 (s, 6H); LCMS (m/z): 502 (MH<sup>+</sup>).



35 III-129: 5-FLUORO-N2-(4-FLUORO-3-(1-(2-METOXIETIL)-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,09 (s, 2H), 1,68 (d, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,00 (s, 6H); LCMS (m/z): 488 (MH<sup>+</sup>).

III-130: N2-(4-COLORO-3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,45s, 1H), 8,08 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, J = 8,7 Hz), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,48-4,30 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,20-0,984 (m, 15H); LCMS (m/z): 460 (MH<sup>+</sup>).

50 III-131: N2-(4-COLORO-3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

55 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,45s, 1H), 8,08 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, J = 8,7 Hz), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,06-0,914 (m, 12H); LCMS (m/z): 474 (MH<sup>+</sup>).

III-132: 5-FLUORO-N2-(3-METIL-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

60 <sup>1</sup>H RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,20-7,08 (m, 2H), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,18-0,915 (m, 15H); LCMS (m/z): 440 (MH<sup>+</sup>).

III-133: 5-FLUORO-N2-(3-METIL-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,14 (s, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,67 (s a, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 4,39-4,21 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,12 (s a, 3H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,49-1,30 (m, 2H), 1,08-0,855 (m, 15H); LCMS (m/z): 454 ( $\text{MH}^+$ ).

III-134: N2-(3-CLORO-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,46 (s, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,35 (s a, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,18-0,935 (m, 14H); LCMS (m/z): 460 ( $\text{MH}^+$ ).

III-135: N2-(3-CLORO-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,47 (s, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,36-7,25 (m, 2H), 4,37-4,18 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,14 (s a, 3H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 2H), 1,08-0,945 (m, 12H); LCMS (m/z): 474 ( $\text{MH}^+$ ).

III-136: N2-(3,4-DIFLUORO-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,50 (s, 1H), 8,31-8,22 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,31 (s, 6H), 1,69 (d, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,00 (s, 3H); LCMS (m/z): 462 ( $\text{MH}^+$ ).

III-137: N2-(3,4-DIFLUORO-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-5-FLUORO-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,50 (s, 1H), 8,30-8,21 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,64 (d, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,00 (s, 6H); LCMS (m/z): 476 ( $\text{MH}^+$ ).

III-138: 5-FLUORO-N2-(3-FLUORO-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,75 (s a, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,19-7,13 (m, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,28-0,998 (m, 15H); LCMS (m/z): 444 ( $\text{MH}^+$ ).

III-139: 5-FLUORO-N2-(3-FLUORO-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,75 (s a, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,43-4,28 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,16 (s a, 1H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,08-0,973 (m, 12H); LCMS (m/z): 458 ( $\text{MH}^+$ ).

III-140: 5-FLUORO-N2-(3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,62 (s a, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,41-4,29 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,18-0,988 (m, 15H); LCMS (m/z): 494 ( $\text{MH}^+$ ).

III-141: 5-FLUORO-N2-(3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

55  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,56 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,62 (s a, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,41-4,29 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 2H), 1,08-0,878 (m, 12H); LCMS (m/z): 508 ( $\text{MH}^+$ ).

III-142: 5-FLUORO-N2-(3-FLUORO-4-ISOPROPOXI-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

65  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,42 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,65 (d, 2H), 1,15 (t, 3H), 1,07 (s, 6H), 1,00 (s, 6H), 0,89 (d, 6H); LCMS (m/z): 502 ( $\text{MH}^+$ ).

III-143: 3-(5-FLUORO-4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)BENZONITRILLO

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,63 (s, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,77 (s a, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,48-4,24 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,20-0,990 (m, 15H); LCMS (m/z): 451 ( $\text{MH}^+$ ).

III-144: 3-(5-FLUORO-4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-ILAMINO)PIRIMIDIN-2-ILAMINO)-5-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)BENZONITRILLO

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,64 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,30 (s a, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,77 (s a, 1H), 7,39-7,28 (m, 1H), 4,34-4,12 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,14 (s a, 3H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,05-0,955 (m, 12H); LCMS (m/z): 465 ( $\text{MH}^+$ ).

15 III-145: 5-FLUORO-N2-(3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-5-(OXETAN-3-ILOXI)FENIL)-N4-(2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,32 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,71 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,56 (s a, 1H), 5,29 (p, 1H, J = 5,4 Hz), 4,90 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,52 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,19-0,992 (m, 15H); LCMS (m/z): 498 ( $\text{MH}^+$ ).

III-146: 5-FLUORO-N2-(3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-IL)-5-(OXETAN-3-ILOXI)FENIL)-N4-(1,2,2,6,6-PENTAMETILPIPERIDIN-4-IL)PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA

25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,32 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,69 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 6,57 (s a, 1H), 5,29 (p, 1H, J = 5,4 Hz), 4,92 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,53 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,14 (s a, 3H), 1,65 (s a, 2H), 1,45 (s a, 2H), 1,09-0,962 (m, 12H); LCMS (m/z): 512 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 14: Ensayo PKC

30 La inhibición de la actividad de PKC-alfa, PKC-beta, PKC-delta, PKC epsilon y PKC-theta se determinó mediante ELISA de la siguiente manera: Se recubrieron las placas NUNC MAXISORP (#436110) o Costar High Binding (#3922) con 0,01 mg/ml de Neutravidina (Pierce #PI-31000) en 1 x PBS (100  $\mu\text{l}$ /pocillo) durante 18-24 horas a 4  $^\circ\text{C}$ . Cuando estaban listas para ser utilizadas, las placas se lavaron con 1x PBST y después se bloquearon con BSA al 2 % en 1x PBST (100  $\mu\text{l}$ /pocillo) durante un mínimo de 1 hora a temperatura ambiente. Las reacciones se realizaron en un volumen de 60  $\mu\text{l}$ /pocillo. Cuando estaban listas para comenzar, las placas se lavaron con 1x PBST para eliminar la solución de bloqueo de BSA al 2 %. A continuación, se añadió a cada pocillo una solución de reacción que contenía los componentes de tampón necesarios, así como las concentraciones apropiadas de ATP y sustrato de péptido (véase la Tabla 5). A continuación se añadieron las concentraciones apropiadas de compuesto de ensayo - con el volumen añadido teniendo en cuenta que la tolerancia de DMSO de las cinasas es de aproximadamente el 0,2 %. La reacción se inició a continuación mediante la adición de cinasa - cuya concentración final aproximada se lista en la Tabla 5 (*cabe apreciarse que esto variará dependiendo de la variabilidad de lote a lote en la actividad de las enzimas*). Después de dejar la reacción en reposo a temperatura ambiente durante 20 minutos, las placas se lavaron entonces con 1x PBST.

Tabla 5

Cinasa	Componentes de tampón	[ATP] (uM)	[péptido] (uM)	Tiempo (min)	1° y 2° anticuerpos	Notas
PKC $\alpha$ : ~8 ng/ml PKC $\delta$ : ~13 ng/ml PKC $\theta$ : ~8 ng/ml	20 mM Hepes 5 mM MgCl <sub>2</sub> 1 mM DTT pH 7.4 0.2 mM CaCl <sub>2</sub> al 0.05 %	1 uM	Péptido PKC 1 uM (biotina- RFARKGSLRQKNV) (Invitrogen #P2760)	20 min	Ab de sustrato pSer PKC de conejo (Cell Signaling #2261); HRP-cabra a- conejo (Jackson Immunoresearch #111-035-003)	0,15 mg/ml de DAG (Sigma #D0138) 0,75 mg/ml de fosfoserina (Sigma #P6641) DMSO tolerancia ~0,2 %

Después de la eliminación de la mezcla de reacción de la placa y el lavado con 1x PBST, se añadió a continuación una solución de revelado de anticuerpo que contenía una dilución 1:10.000 de los anticuerpos primarios y secundarios apropiados (Tabla 5) en una solución al 0,1% de BSA en 1x PBST a cada pocillo (100 µl/pocillo). Después se dejó reposar a temperatura ambiente durante un mínimo de 1 hora. Después de este tiempo, las placas se lavaron una vez más con 1x PBST. A continuación se añadió el sustrato SuperSignal ELISA Pico Chemiluminescent (Pierce # PI-37069) (100 µl/pocillo) y la placa se leyó en un lector de placas de luminiscencia.

Ejemplo 15: Ensayo PKC

Como alternativa, la inhibición de la actividad de PKC se mide mediante el control de la producción de péptido fosforilado por polarización de fluorescencia a diferentes concentraciones del inhibidor. Las reacciones se realizan en un formato de placa de 96 pocillos con un volumen total de 20 µl que contiene HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 0,2 mM, DTT 1 mM, Brij-35 al 0,02 %, 0,1 mg/ml de fosfatidilserina, 0,02 mg/ml de dioleoil-sn-glicerol y 5 µM cada uno de ATP y el sustrato peptídico. Los compuestos se diluyen primero en serie en DMSO y después se transfieren a una solución que contiene las concentraciones anteriores de HEPES, MgCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>, DTT y Brij-35 para producir 5x soluciones de compuesto en DMSO al 2 %, que se añade después a la solución de reacción. Las reacciones se inician mediante la adición de PKC a una concentración típica como se describe en la Tabla 6, y luego se deja incubar a temperatura ambiente durante 20 min. Al final de este tiempo, se añade una combinación de reactivos de enfriamiento (EDTA) y de detección (marcador peptídico y anticuerpo) usando el protocolo de Invitrogen P2748. Después de un período de incubación de 30 min, la cantidad de péptido fosforilado generado se mide por polarización de fluorescencia (Ex = 485 nm, Em = 535 nm) usando un instrumento Tecan Polarian.

TABLA 6

	Sustrato peptídico	SEQ ID	Fuente enzimática	Concentración enzimática típica
PKC theta	RFARKGSLRQKNV	Seq ID No. 1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA, cat. #14-444	40 ng/ml
PKC epsilon	RFARKGSLRQKNV	Seq ID No. 1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA, cat. #14-518	50 ng/ml

Ejemplo 16: IL-2 ELISA, linfocitos T primarios humanos, anti-CD3+CD28+ (ensayo de células enteras)

Aislamiento y cultivo de linfocitos T primarios humanos: Los linfocitos T primarios humanos se prepararon como se indica a continuación. Se obtuvo sangre entera de un voluntario sano, se mezcló 1:1 con PBS, se estratificó sobre Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, Catálogo #17-1440-03) en una relación 2:1 de sangre/PBS:ficoll y se centrifugó durante 30 minutos a 4 °C a 1750 rpm. Las células en la interfaz suero:ficoll se recuperaron y se lavaron dos veces con 5 volúmenes de PBS. Estas células mononucleares de sangre periférica humana recién aisladas se cultivaron en medio de Yssel que contenía 40 U/ml de IL2 en un matraz pre-recubierto con 1 µg/ml de αCD3 y 5 µg/ml de αCD28 (CD3 anti-humano, BD Pharmingen Catálogo #555336, CD28 anti-humano, Beckman Coulter Catálogo #IM1376). Las células se estimularon durante 3-4 días, luego se transfirieron a un matraz nuevo y se mantuvieron en RPMI (RPMI-1640 con L-Glutamina, Mediatech, Inc., Herndon VA, cat. #10-040-CM) con FBS al 10 % y 40 U/ml de IL-2. Los linfocitos T primarios se lavaron dos veces con PBS para eliminar IL-2.

Estimulación de linfocitos T primarios e IL2 ELISA: Los linfocitos T primarios humanos (100.000 células por pocillo) se preincubaron con o sin compuesto de ensayo en medio de Yssel durante 1 hora a 37 °C. Después, las células se estimularon transfiriéndolas a placas de 96 pocillos de fondo redondo previamente recubiertas con 1 µg/ml de αCD3 y 5 µg/ml de αCD28. Para el ensayo de recuento, las células se estimuladas adicionalmente añadiendo 8x soluciones madre de PMA e ionomicina en Yssels (para concentraciones finales de 0,5 ng/ml de PMA y 0,1 µM de ionomicina, ambos de Calbiochem). Las células se incubaron a 37 °C durante 24 horas antes de cosechar 100 µl de sobrenadantes para la cuantificación de IL-2 por ELISA utilizando un kit ELISA Duoset de IL-2 humana de R and D Systems, Cat. # DY202E.

La Tabla 7 muestra los valores de IC<sub>50</sub> para los compuestos ensayados en el ensayo de células completas, en la que "A" indica una IC<sub>50</sub> en el ensayo indicado de menos de 0,25 µM; "B" es de 0,25 a 0,5 µM; "C" es de 0,5 a 1 µM; y "D" indica que la IC<sub>50</sub> es mayor de 1 µM.

Los compuestos de referencia se indican con un rombo (♦).

TABLA 7

	Compuesto	Ensayo de células enteras
(♦)	I-1	D
(♦)	I-2	D

ES 2 635 504 T3

	Compuesto	Ensayo de células enteras
(♦)	I-3	D
(♦)	I-4	B
(♦)	I-5	C
(♦)	I-6	C
(♦)	I-7	D
(♦)	I-8	D
	I-9	A
	I-10	B
	I-11	D
(♦)	I-12	C
(♦)	I-13	D
(♦)	I-14	C
(♦)	I-15	C
(♦)	I-16	D
(♦)	I-17	D
	I-18	B
(♦)	I-19	C
	I-20	A
	I-21	A
	I-22	C
(♦)	I-23	D
(♦)	I-24	C
(♦)	I-25	D
(♦)	I-26	B
(♦)	I-27	A
(♦)	I-28	C
(♦)	I-29	C
(♦)	I-30	C
(♦)	I-31	A
(♦)	I-32	C
(♦)	I-33	B
(♦)	I-34	C
(♦)	I-35	C
(♦)	I-36	C
(♦)	I-37	D
(♦)	I-38	C
(♦)	I-39	D
(♦)	I-40	C

ES 2 635 504 T3

	Compuesto	Ensayo de células enteras
(♦)	I-41	A
(♦)	I-42	A
(♦)	I-43	D
(♦)	I-44	B
(♦)	I-45	B
(♦)	I-46	A
(♦)	I-47	C
(♦)	I-48	A
(♦)	I-49	C
(♦)	I-50	D
(♦)	I-51	C
(♦)	I-52	A
(♦)	I-53	D
(♦)	I-54	C
(♦)	I-55	B
(♦)	I-56	C
(♦)	I-57	D
(♦)	I-58	C
(♦)	I-59	D
(♦)	I-60	C
(♦)	I-61	C
(♦)	I-62	D
(♦)	I-63	B
(♦)	I-64	A
(♦)	I-65	C
(♦)	I-66	D
	I-67	D
	I-58	D
	I-69	A
	I-70	A
	I-71	B
	I-72	D
	I-73	A
	I-74	A
	I-75	C
	I-76	D
	I-77	B
	I-78	A



ES 2 635 504 T3

	Compuesto	Ensayo de células enteras
	I-79	A
	I-80	A
	I-81	B
	I-82	B
	I-83	D
	I-84	D
	I-85	D
	I-86	A
	I-87	C
	I-88	A
	I-89	A
	I-90	C
	I-91	B
	I-92	C
(♦)	I-93	A
	I-94	A
	I-95	B
	I-96	A
	I-97	D
	I-98	C
	I-99	D
	I-100	A
(♦)	I-101	B
(♦)	I-102	B
(♦)	I-103	C
(♦)	I-104	A
(♦)	I-105	A
(♦)	I-106	C
(♦)	I-107	B
(♦)	I-108	A
(♦)	I-109	A
(♦)	I-110	C
	I-111	D
	I-112	D
	I-113	A
	I-114	A
(♦)	I-115	C
(♦)	I-116	C

ES 2 635 504 T3

	Compuesto	Ensayo de células enteras
(♦)	I-117	B
(♦)	I-118	B
(♦)	I-119	B
(♦)	I-120	D
(♦)	I-121	C
(♦)	I-122	D
(♦)	I-123	A
(♦)	I-124	C
(♦)	I-125	B
	I-126	A
	I-127	B
	I-128	D
	I-129	C
	I-130	D
	I-131	C
	I-132	C
	I-133	C
	I-134	D
	I-135	C
	I-136	D
	I-137	A
	I-138	C
	I-139	A
	I-140	B
(♦)	I-141	D
(♦)	I-142	D
(♦)	I-143	D
(♦)	I-144	C
(♦)	I-145	B
(♦)	I-146	B
(♦)	I-147	A
(♦)	I-148	B
(♦)	I-149	A
(♦)	I-150	A
(♦)	I-151	C
(♦)	II-1	D
(♦)	II-2	D
(♦)	II-3	D

ES 2 635 504 T3

	Compuesto	Ensayo de células enteras
(♦)	II-4	D
(♦)	II-5	D
(♦)	II-6	D
(♦)	II-7	D
(♦)	II-8	D
(♦)	II-9	A
(♦)	II-10	D
	III-1	B
	III-2	D
(♦)	III-3	D
(♦)	III-4	D
	III-5	B
	III-6	B
	III-7	A
	III-8	A
	III-9	B
	III-10	B
	III-11	B
(♦)	III-12	D
(♦)	III-13	D
(♦)	III-14	D
(♦)	III-15	D
(♦)	III-16	D
(♦)	III-17	D
(♦)	III-18	A
(♦)	III-19	B
(♦)	III-20	B
(♦)	III-21	C
(♦)	III-22	A
(♦)	III-23	B
(♦)	III-24	C
(♦)	III-25	C
(♦)	III-26	C
(♦)	III-27	B
(♦)	III-28	D
(♦)	III-29	D
(♦)	III-32	D
(♦)	III-33	D

ES 2 635 504 T3

	Compuesto	Ensayo de células enteras
(♦)	III-34	D
(♦)	III-35	B
(♦)	III-36	D
(♦)	III-37	A
(♦)	III-38	C
(♦)	III-39	C
(♦)	III-40	B
(♦)	III-41	A
(♦)	III-42	C
(♦)	III-43	A
(♦)	III-44	C
(♦)	III-45	B
(♦)	III-46	C
(♦)	III-47	C
(♦)	III-48	D
(♦)	III-49	D
(♦)	III-50	B
(♦)	III-51	A
(♦)	III-52	B
(♦)	III-53	C
(♦)	III-54	C
(♦)	III-55	C
(♦)	III-56	C
(♦)	III-57	D
(♦)	III-58	C
(♦)	III-59	D
(♦)	III-60	B
(♦)	III-61	D
(♦)	III-62	D
	III-63	B
	III-64	A
(♦)	III-65	D
(♦)	III-66	D
	III-67	B
	III-68	D
	III-69	D
	III-70	A

ES 2 635 504 T3

	Compuesto	Ensayo de células enteras
	III-71	C
	III-72	A
	III-73	C
	III-74	B
	III-75	C
	III-76	C
	III-77	D
(♦)	III-78	C
(♦)	III-79	C
(♦)	III-80	D
(♦)	III-81	C
(♦)	III-82	D
(♦)	III-83	C
(♦)	III-84	D
(♦)	III-85	D
(♦)	III-86	D
(♦)	III-87	B
(♦)	III-88	D
(♦)	III-89	B
(♦)	III-90	C
(♦)	III-91	C
(♦)	III-92	D
(♦)	III-95	A
(♦)	III-96	A
(♦)	III-97	A
(♦)	III-98	A
(♦)	III-99	A
(♦)	III-100	B
(♦)	III-101	A
(♦)	III-102	B
(♦)	III-103	B
(♦)	III-104	C
(♦)	III-105	A
(♦)	III-106	A
(♦)	III-107	C
(♦)	III-108	C
(♦)	III-109	C
(♦)	III-110	A

ES 2 635 504 T3

	Compuesto	Ensayo de células enteras
(♦)	III-111	A
(♦)	III-112	B
	III-113	A
	III-114	A
	III-115	A
	III-116	A
	III-117	A
	III-118	A
	II-119	A
	III-120	C
	III-121	A
	III-122	A
	III-123	A
	III-124	D
	III-125	B
	III-126	D
	III-127	A
	III-128	B
	III-129	D
	III-130	A
	III-131	A
	III-132	B
	III-133	A
	III-134	A
	III-135	A
	III-136	B
	III-137	A
	III-138	C
	III-139	A
	III-140	A
	III-141	A
	III-142	B
	III-143	C
	III-144	A
	III-145	D
	III-146	B
	III-147	A

## Ejemplo 17: Influjos de calcio

Las células HEK-FLPTREX se transfectan de forma estable con pcDNA5/FRT/TO+hTRPV4a, TRPV1-HA de rata o rTRPA1-HA se cultivan en Medio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene suero fetal bovino libre de tetraciclina al 10 %, higromicina (50 µg/ml) y blasticidina (10 µg/ml). Las células se tratan con tetraciclina (0,1 µg/ml, 20 h) para inducir la expresión de TRP. DRG de la médula espinal torácica y lumbar de ratas o ratones se pican en solución salina equilibrada de Hank fría (HBSS) y se incuban durante 60 a 37 °C en DMEM que contiene 1 mg/ml de colagenasa tipo IA y 0,1 mg/ml de DNase tipo IV, se sedimenta y se incuba con tripsina al 0,25 % durante 30 min. Las neuronas se sedimentan, se suspenden en DMEM que contiene suero fetal bovino al 10 %, suero de caballo al 10 %, 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomina, glutamina 2 mM, en disociación por trituración suave hasta que la solución aparece turbia y homogénea y se deposita sobre cubreobjetos de vidrio recubiertos con PolyOnitine/laminina. Las neuronas se cultivan durante 3-4 días antes del experimento.

Las células cultivadas en cubreobjetos o en una placa de 96 pocillos múltiples se incuban en HBSS (pH 7,4) que contiene Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>, tampón HEPES 20 mM, BSA al 0,1%, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, con 2,5-5 µM de Fura - 2AM (Invitrogen) durante 20-45 min a 37 °C. Las células se lavan y la fluorescencia se mide a 340 nm y 380 nm de excitación y 510 nm de emisión en un espectrofotómetro F-2500, o en un lector de microplacas Flexstation 3 Microplate Reader III (para la medición del calcio en la población celular) o utilizando un microscopio Zeiss Axiovert, una cámara de vídeo ICCD y un programa de adquisición de microscopía de vídeo (para la medición de la afluencia de calcio en las neuronas individuales). Las sustancias se inyectan directamente en la cámara (20 ml en 2 ml, para el espectrofotómetro, 20 ml en 200 ml para Flexstation, 50 ml en 350 ml en la cámara para las células individuales).

## Ejemplo 18: Hiperplasia in vivo

El dolor mecánico se cuantifica como el número de veces que se retira la pata trasera en respuesta a 5 aplicaciones de un cabello de von Frey de 0,173 mN. Las respuestas se expresan como un porcentaje (por ejemplo, 3 retiradas de 5 se registran como el 60 %) y la hiperalgesia mecánica se define como aumento en el porcentaje de retirada en comparación con la medida inicial. 2) El dolor mecánico se cuantifica utilizando el "paradigma ascendente/descendente", determinando el umbral de respuesta del 50 % con respecto a los filamentos de von Frey aplicados a la superficie plantar media durante 5 s o hasta que se produce una respuesta de retirada. Los filamentos de Von Frey están en este intervalo de intensidades: 1,65, 2,44, 2,83, 3,22, 3,61, 3,84, 4,08.

La hiperalgesia térmica se evalúa en ratones usando un aparato de ensayo plantar y se cuantifica como la latencia de retirada de la pata a un calor radiante. La hiperalgesia térmica se define como una disminución de la latencia de retirada en comparación con la medida inicial. Después de la medición, a los ratones del nivel inicial, bajo anestesia ligera de halotano (5 %), se les inyecta el compuesto de ensayo en las patas izquierda o derecha (5-10 µl de inyección intraplantar) y se repiten mediciones de retirada de pata en diferentes momentos. Para evaluar la hiperalgesia mediada por PAR2 TRPV1, TRPV4 y TRPA1 y la potenciación de las respuestas mediadas por TRPV, los ratones se tratan con PAR2-AP durante 15 minutos seguido de capsaicina, 4αPDD o HNE. Para evaluar el papel de las proteínas cinasas, los antagonistas o los vehículos correspondientes se inyectan 20-30 minutos antes de la exposición con agonistas. Los efectos inducidos por los diferentes tratamientos se evalúan en la misma rata comparando las respuestas registradas en la pata derecha (que recibe, por ejemplo, una solución salina, o vehículo) con las respuestas obtenidas en la pata izquierda (que recibe, por ejemplo, PAR2-AP o 4αPDD).

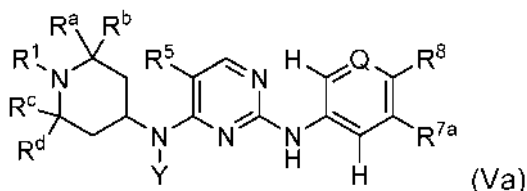
La hiperalgesia inducida por formalina se evalúa usando una solución al 5 % de formalina administrada por inyección intradérmica en la superficie dorsal de la pata de ratón o de rata para inducir un comportamiento doloroso. Se accede al dolor en una escala de cuatro niveles relacionada con la postura: 0, postura normal; 1, con la pata inyectada permaneciendo en el suelo pero sin soportar al animal; 2, con la pata inyectada claramente elevada; y 3, lamiéndose, mordisqueando o sacudiendo la pata inyectada. Los animales son observados y se puntúa el comportamiento a los 3 minutos después de la inyección (definida como la fase inicial resultante de la estimulación directa de los nociceptores), y después a los 30-60 minutos después de la inyección (definida como segunda fase que implica un período de sensibilización durante el cual se producen fenómenos inflamatorios). La puntuación conductual nociceptiva para cada intervalo de 3 minutos se calcula como el promedio ponderado del número de segundos que pasan en cada comportamiento. La solución al 2,5 % de formalina se administra mediante inyección intraplantar y el dolor térmico y mecánico se mide como se ha descrito anteriormente después de 30-60 min. Para evaluar el papel de las proteínas cinasas, los antagonistas o sus vehículos (control) se inyectan en las patas de la derecha 20-30 minutos antes de la formalina. El comportamiento nociceptivo se puntuará para cada rata y se comparará con el control.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de la misma, debe entenderse por los expertos en la técnica que pueden realizarse diversos cambios y los equivalentes pueden sustituirse.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

5 (i) un compuesto de fórmula (Va):



en la que:

10  $R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

15  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

$R^{7a}$  es 5-tetrazolilo o 5-tetrazolilo sustituido;

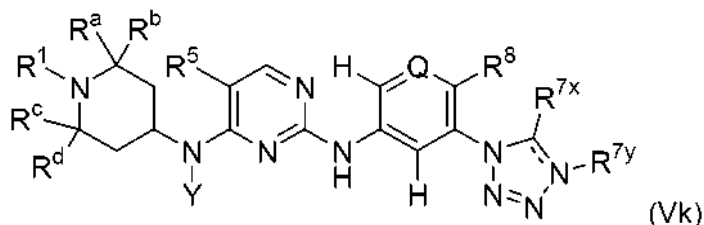
20  $R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido; y A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

o una sal o estereoisómero del mismo;

(ii) un compuesto de fórmula (Vk):

30



en la que:

35  $R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

40  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

45  $R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

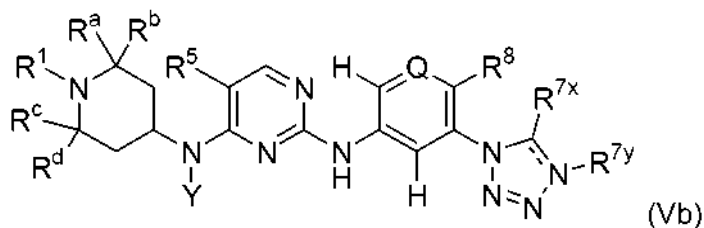
A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

50 en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

$R^{7x}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquiltio y alquiltio sustituido;  $R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y



la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo;  
(iii) un compuesto de fórmula (Vb):



5

en la que:

10  $R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

15  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

$R^{7b}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

20

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

25

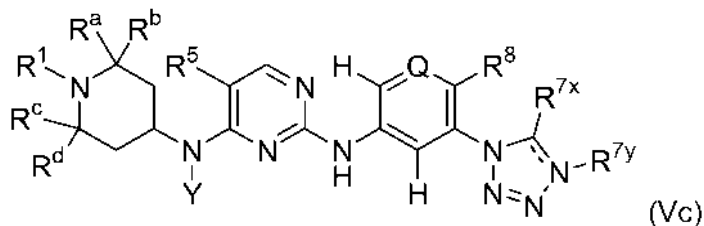
$R^8$  se selecciona entre flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, hidroxilo e isopropoxi;

$R^{7x}$  se selecciona entre alquilo, alquiltio y alquiltio sustituido;

$R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y

30

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo;  
(iv) un compuesto de fórmula (Vc):



35

en la que:

$R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

40

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

45

$R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A;

50

alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo; en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

$R^{7x}$  es 2,2,2-trifluoroetilio;

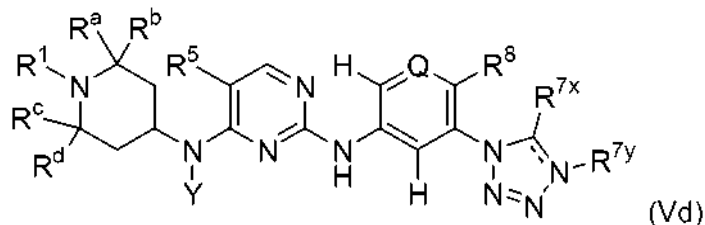
$R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y

5

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;

o una sal o estereoisómero del mismo;

(v) un compuesto de fórmula (Vd):



10

en la que:

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

15

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

20

$R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

25

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;

$R^5$  es  $-CONH_2$  o ciano;

$R^{7x}$  es propilo;

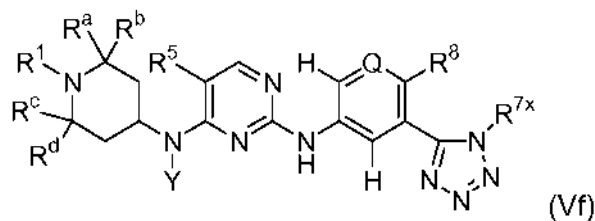
$R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y

30

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;

o una sal o estereoisómero del mismo;

(vi) un compuesto de fórmula (Vf):



35

en la que:

$R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alqueno, alqueno sustituido, alquino y alquino sustituido;

40

Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

45

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

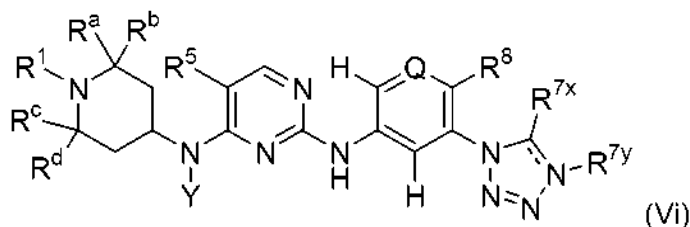
Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

$R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ , y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcoxycarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

50

A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;  
 en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir; y  
 $R^{7x}$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;

- 5 o una sal o estereoisómero del mismo;  
 (vii) un compuesto de fórmula (Vi):



- 10 en la que:

$R^5$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, hidróxi, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, nitro, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido;

- 15 Y se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

$R^1$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, acilo, y radical oxo;

$R^a$  y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

$R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

- 20 Q se selecciona entre N y  $CR^{7b}$ ;

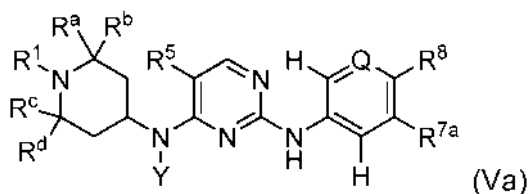
$R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino y aminosulfonilo;

- 25 en la que al menos uno de  $R^{7b}$  y  $R^8$  es cicloalquilo;

$R^{7x}$  y  $R^{7y}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo; y

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
 o una sal o estereoisómero del mismo.

- 30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Va):



- 35 en la que:

$R^{7a}$  es 5-tetrazolilo o 5-tetrazolilo sustituido;

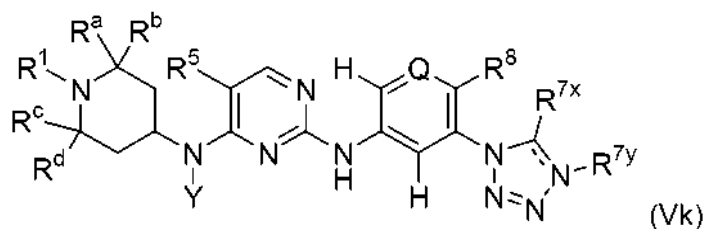
$R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcocarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, y -O-alk-A; alk, si está presente, es alquilo o alquilo sustituido;

- 45 A se selecciona entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo;

en la que el anillo A puede estar sustituido o sin sustituir;  
 o una sal o estereoisómero del mismo.

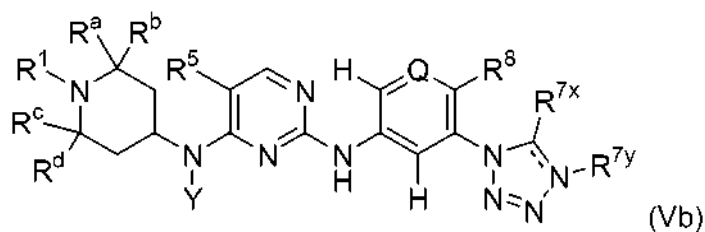
- 50 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, y -O-alk-A.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Q es CR<sup>7b</sup>.  
 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Q es N.  
 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Vk):



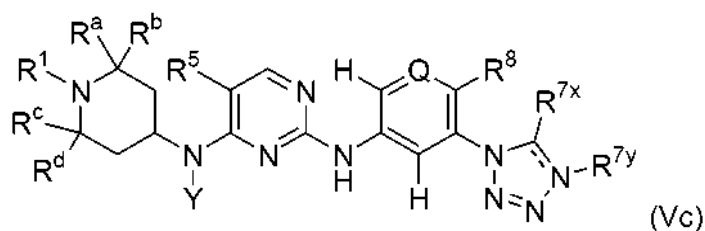
en la que:

- 10 R<sup>7x</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquiltio y alquiltio sustituido;  
 R<sup>7y</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;
- la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
 o una sal o estereoisómero del mismo.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R<sup>7x</sup> se selecciona entre alquilo, alquiltio y alquiltio sustituido.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R<sup>7x</sup> es 2,2,2-trifluoroetilto.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R<sup>7x</sup> es propilo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que al menos uno de R<sup>7b</sup> y R<sup>8</sup> es cicloalquilo.
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en la que al menos uno de R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, y R<sup>8</sup> se selecciona entre cicloalquilo o un grupo -O-heterociclilo C<sub>3-10</sub> que tiene un átomo de oxígeno en el anillo.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Vb):



en la que:

- 35 R<sup>8</sup> se selecciona entre flúor, trifluorometilo, difluorometoxi, hidroxilo e isopropoxi;  
 R<sup>7x</sup> se selecciona entre alquilo, alquiltio y alquiltio sustituido;  
 R<sup>7y</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo;
- la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
 o una sal o estereoisómero del mismo.
- 40 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Vc):



en la que

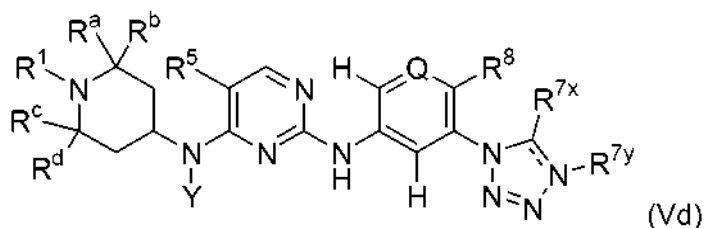
$R^{7x}$  es 2,2,2-trifluoroetilto;  
 $R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

5

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Vd):

10



en la que

15

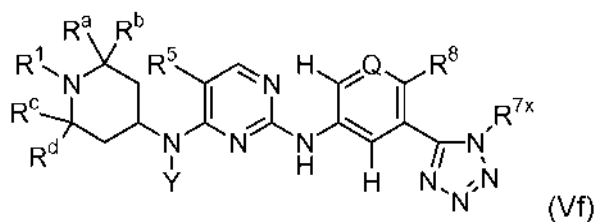
$R^5$  es  $-\text{CONH}_2$  o ciano;  
 $R^{7x}$  es propilo;  
 $R^{7y}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo; y

20

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Vf):

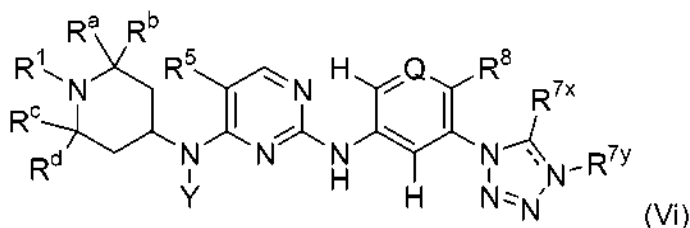
25



$R^{7x}$  se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

30

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Vi):



en la que:

35

$R^{7b}$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, acilamino, aminocarbonilo, heteroarilo, heterarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alcóxicarbonilamino, aminocarbonilamino, acilo, carboxilo, éster carboxílico, aminoacilo, sulfonilo, sulfonilamino y aminosulfonilo; en la que al menos uno de  $R^{7b}$  y  $R^8$  es cicloalquilo;  
 $R^{7x}$  y  $R^{7y}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

40

la línea discontinua puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;  
o una sal o estereoisómero del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>5</sup> es ciano, halógeno, acilo, aminoacilo, o nitro.
- 5 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>5</sup> es flúor.
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que Y es hidrógeno.
20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.
- 10 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>1</sup> es alquilo.
22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son ambos alquilo.
- 15 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que tanto R<sup>c</sup> como R<sup>d</sup> son alquilo.
24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en el tratamiento de un ser humano o un animal.
26. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el tratamiento es el tratamiento de:
- 25 una enfermedad inflamatoria;  
una enfermedad autoinmunitaria;  
una enfermedad o trastorno ocular que implica eventos inflamatorios y/o neovasculares;  
aterosclerosis, oclusión vascular debido a una lesión vascular, angioplastia, reestenosis, obesidad, síndrome X,  
30 tolerancia alterada a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad del SNC, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa, sida, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesión por isquemia/reperusión, infarto de miocardio, ictus, isquemia gotosa, insuficiencia renal, choque hemorrágico, choque traumático, lesión cerebral traumática;  
35 enfermedad o trastorno inflamatorio agudo o crónico mediado por linfocitos T o enfermedad autoinmunitaria, artritis reumatoide, artrosis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II o un trastorno asociado con la misma, rechazo de trasplante, enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastorno o enfermedad mediada  
40 inmunológicamente, una enfermedad cutánea inflamatoria e hiperproliferativa, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, dermatitis eccematosa adicional, dermatitis seborreica, una enfermedad ocular inflamatoria, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre, o una alergia.
- 45 27. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:
- una enfermedad inflamatoria;  
una enfermedad autoinmunitaria;  
50 una enfermedad o trastorno ocular que implica eventos inflamatorios y/o neovasculares;  
aterosclerosis, oclusión vascular debido a una lesión vascular, angioplastia, reestenosis, obesidad, síndrome X, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una enfermedad del SNC, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa, sida, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto,  
55 lesión por isquemia/reperusión, infarto de miocardio, ictus, isquemia gotosa, insuficiencia renal, choque hemorrágico, choque traumático, lesión cerebral traumática;  
enfermedad o trastorno inflamatorio agudo o crónico mediado por linfocitos T o enfermedad autoinmunitaria, artritis reumatoide, artrosis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II o un trastorno asociado con la misma, rechazo de trasplante, enfermedad de injerto  
60 contra hospedador, enfermedades respiratorias, asma, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastorno o enfermedad mediada inmunológicamente, una enfermedad cutánea inflamatoria e hiperproliferativa, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, dermatitis eccematosa adicional, dermatitis seborreica, una enfermedad ocular inflamatoria, síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis, uveítis, enfermedad  
65 inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Guillain-Barre, o una alergia.