

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 529**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2013** **PCT/US2013/071132**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014** **WO14081906**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2013** **E 13857326 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020** **EP 2922828**

54 Título: **Derivados de 4,6-diamino-pirimidina como inhibidores de Bmi-1 para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

21.11.2012 US 201261728907 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2021

73 Titular/es:

PTC THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
100 Corporate Court Middlesex Business Center
South Plainfield, New Jersey 07080, US

72 Inventor/es:

LEE, CHANG-SUN;
BAIAZITOV, RAMIL;
CAO, LIANGXIAN;
DAVIS, THOMAS, W.;
DU, WU;
LIU, RONGGANG;
MOON, YOUNG-CHOON;
PAGET, STEVEN, D.;
REN, HONGYU;
SYDORENKO, NADIYA y
WILDE, RICHARD, GERALD

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 821 529 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 4,6-diamino-pirimidina como inhibidores de Bmi-1 para el tratamiento del cáncer

5 **Introducción**

Se describen compuestos de pirimidina inversos sustituidos que inhiben la función de la proteína del sitio de integración 1 del virus de la leucemia murina de Moloney específico de los linfocitos B (Bmi-1) y reducen el nivel de la misma, y métodos de uso de dichos compuestos para tratar un cáncer mediado por Bmi-1. Más particularmente, los compuestos de pirimidina inversos sustituidos con amina que inhiben la función de Bmi-1 y reducen el nivel de Bmi-1 son útiles para tratar un cáncer mediado por Bmi-1.

Antecedentes

15 La Bmi-1 se identificó originalmente por su sobreexpresión en diversas leucemias y linfomas. Posteriormente, se ha demostrado que la Bmi-1 tiene actividad oncogénica cuando se sobreexpresa en células normales y desempeña un papel en el mantenimiento de las poblaciones de células madre cancerosas. La Bmi-1 está elevada en muchos tipos de tumores y es importante en los cánceres hematológicos y en muchos tumores sólidos, incluidos los cánceres de cerebro. La reducción de los niveles de Bmi-1 en las células tumorales generada por el ARNip provoca apoptosis y/o senescencia celular y aumenta la susceptibilidad a los agentes citotóxicos. La Bmi-1 sirve como componente regulador clave del complejo PRC1 (complejo represivo polycomb-1, *Polycomb Repressive Complex-1*), pero no tiene actividad enzimática. Por lo tanto, la selección de Bmi-1 mediante métodos tradicionales de descubrimiento de fármacos ha sido problemática.

25 Dado que los niveles de Bmi-1 dentro de las células están estrechamente regulados a través de mecanismos de transcripción y posteriores a la transcripción, se puede aprovechar esta regulación para dirigirse a esta importante proteína. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de proporcionar compuestos que inhiban la función de Bmi-1 y reduzcan el nivel de Bmi-1 para tratar un cáncer mediado por Bmi-1.

30 Los siguientes documentos desvelan diferentes compuestos de pirimidina útiles para fines medicinales:

documento WO 2011/101161 A1,

documento WO 01/60816 A1,

documento WO 2005/095400 A1,

documento WO 2008/040753 A1,

documento US 2003/069239 A1,

M. Sabat *et al.* "The development of 2-benzimidazol substituted pirimidina based inhibitors of lymphocyte specific kinase (Eck)" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 16, n.º 23, (2006), páginas 5973-5977,

45 S. Nilantha *et al.* "Discovery of substituted 4-anilino-2-2(2-pyridyl)pyrimidines as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high throughput screening assay, Part 1: Structure-activity relationships of the 4-anilino group", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 14, n.º 23, (2006), páginas 7761-7773,

documento WO 2010/026087 A1,

documento WO 2004/007407 A2,

documento US 2011/190239 A1,

documento US 2012/171245 A1,

documento WO 2011/121418 A1,

documento US 7 226 927 B2,

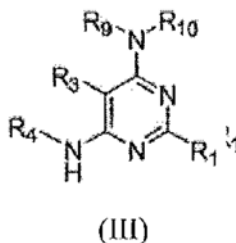
documento US 2011/190239 A1,

documento WO 2013/004332 A1.

65 **Sumario**

En el presente documento, se describen ciertos compuestos de pirimidina inversos sustituidos con amina que inhiben la función de Bmi-1 y reducen el nivel de Bmi-1, y métodos para su uso en el tratamiento de un cáncer mediado por Bmi-1.

- 5 Se describe un compuesto de Fórmula (III):



- 10 en donde X, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen en la reivindicación 1, incluyendo formas y composiciones farmacéuticas del mismo, y métodos de uso de dichos compuestos, formas o composiciones de los mismos para tratar un cáncer mediado por Bmi-1 en un sujeto humano que lo necesita.

Breve descripción de los dibujos

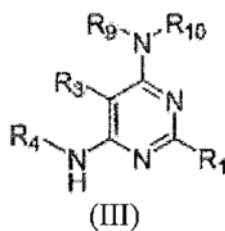
- 15 La Figura 1 demuestra la reducción dependiente de la dosis de una población de CSC en un modelo BXD GBM como resultado del tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.
 La Figura 2 demuestra la reducción de una población de CSC en un modelo BXD GBM como resultado del tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.
 20 La Figura 3 demuestra la reducción de poblaciones de CSC de monocapas y neuroesferas en un ensayo de tumorosfera como resultado del contacto de las células con un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo.
 La Figura 4 demuestra el efecto comparativo sobre la supervivencia de ratones tratados con vehículo, temozolomida o un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, en un modelo ortotópico de glioblastoma.

Descripción detallada

- 25 Se describen compuestos de pirimidina inversos sustituidos con amina para su uso en la inhibición de la función de Bmi-1 y la reducción del nivel de Bmi-1 y en métodos para tratar un cáncer mediado por Bmi-1.

En una realización, es un compuesto de Fórmula (I):

30



o una forma del mismo, en donde

- 35 R₁ es heteroarilo bicíclico o heterociclilo bicíclico sustituido, en un miembro del anillo de átomos de carbono, con un, dos, tres o cuatro sustituyentes R₅, o en un miembro del anillo de átomos de nitrógeno, con un sustituyente de átomo de oxígeno para formar un N-óxido;

X es N o N sustituido con un sustituyente de átomo de oxígeno para formar un N-óxido;

40

R₉ y R₁₀ son hidrógeno;

R₃ es halo, hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₈, amino, alquil C₁₋₈-amino o (alquil C₁₋₈)₂-amino;

45

R₄ es fenilo, opcionalmente sustituido con un, dos, tres o cuatro sustituyentes R₆;

R₅ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₈, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, ciano-alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquinilo C₂₋₈, carboxilo, amino, alquil C₁₋₈-amino, (alquil C₁₋₈)₂-amino, amino-alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, (alquil C₁₋₈)₂-amino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-tio, alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil

50

C₁₋₈-carbonil-amino, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, alcoxi C₁₋₈-carbonil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonil-amino, alquil C₁₋₈-sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₁₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₈, aril-amino, aril-alquil C₁₋₈-amino, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₈ o heterociclilo, en donde cicloalquilo C₃₋₁₄, arilo, heteroarilo o heterociclilo, y las porciones de arilo y heteroarilo de aril-alquilo C₁₋₈, aril-amino, aril-alquil C₁₋₈-amino y heteroaril-alquilo C₁₋₈ están cada uno opcionalmente sustituido con un, dos, tres o cuatro sustituyentes halo, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, hidroxil-alcoxi C₁₋₈ o carboxilo;

R₆ se selecciona independientemente entre ciano, halo, hidroxilo, nitro, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquinilo C₂₋₈, carboxilo, formilo, formil-oxi, alquil C₁₋₈-carbonilo, halo-alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-tio, halo-alquil C₁₋₈-tio, amino, alquil C₁₋₈-amino, (alquil C₁₋₈)₂-amino, alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, halo-alcoxi C₁₋₈-carbonilo, alcoxi C₁₋₈-carbonil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonil-amino, alcoxi C₁₋₈-carbonil-amino-alquilo C₁₋₈, amino-carbonilo, alquil C₁₋₈-amino-carbonilo, (alquil C₁₋₈)₂-amino-carbonilo, alquil C₁₋₈-carbonil-amino, alquil C₁₋₈-carbonil-amino-alquilo C₁₋₈, amino-alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, (alquil C₁₋₈)₂-amino-alquilo C₁₋₈, amino-alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amino-alquil C₁₋₈-amino, (alquil C₁₋₈)₂-amino-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈-amino, imino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-imino-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-imino-alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₈-sulfonilo, amino-sulfonilo, alquil C₁₋₈-amino-sulfonilo, (alquil C₁₋₈)₂-amino-sulfonilo, B(OR₈)₂, cicloalquilo C₃₋₁₄, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cicloalquilo C₃₋₁₄, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con un, dos, tres o cuatro sustituyentes halo o alquilo C₁₋₈;

R₇ es independientemente hidroxilo o (alcoxi C₁₋₈)_n, en donde n representa un número entero de 1 a 5; y

R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₈.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, 1,2-oxazolilo, piridinilo, 1H-indolilo, 2H-indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-c]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 7H-purinilo o quinolinilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, 1,2-oxazolilo, piridinilo, 1H-indolilo, 2H-indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 7H-purinilo o quinolinilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, piridin-4-ilo, 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 2H-indazol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, pirazolo[1,5-c]pirimidin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilo, 7H-purin-7-ilo o quinolin-4-ilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, piridin-4-ilo, 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-4-ilo, 2H-indazol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilo, 7H-purin-7-ilo o quinolin-4-ilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, piridin-4-ilo, 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-4-ilo, 2H-indazol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo, 7H-purin-7-ilo o quinolin-4-ilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, 1,2-oxazolilo, piridinilo, 1H-indolilo, 2H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-c]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo,

7H-purinilo o quinolinilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, 1,2-oxazolilo, piridinilo, 1H-indolilo, 2H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 7H-purinilo o quinolinilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazolilo, 1H-imidazolilo, 1,2-oxazolilo, piridinilo, 1H-indolilo, 2H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 7H-purinilo o quinolinilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazolilo, 1H-indolilo, 1H-benzoimidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-a]pirimidinilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazolilo, 1H-indolilo, 1H-benzoimidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-a]pirimidinilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es imidazo[1,2-a]pirazinilo opcionalmente sustituido.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es imidazo[1,2-a]pirimidinilo opcionalmente sustituido.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, piridin-4-ilo, 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 2H-indazol-3-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, pirazolo[1,5-c]pirimidin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilo, 7H-purin-7-ilo o quinolin-4-ilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, piridin-4-ilo, 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-4-ilo, 2H-indazol-3-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilo, 7H-purin-7-ilo o quinolin-4-ilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, piridin-4-ilo, 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-4-ilo, 2H-indazol-3-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilo, 7H-purin-7-ilo o quinolin-4-ilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo o imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo o imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-benzoimidazol-1-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo o imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo opcionalmente sustituido.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilo opcionalmente sustituido.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinilo o 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridinilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₁ es heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo o 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-ilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₃ es hidrógeno.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₃ es ciano, halo, alquilo C₁₋₈, amino, alquil C₁₋₈ - amino o (alquil C₁₋₈)₂-amino.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₃ es ciano, halo, alquilo C₁₋₈ o amino.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₅ se selecciona independientemente entre ciano, halo, hidroxilo, nitro, alquilo C₁₋₈, ciano-alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquenilo C₂₋₈, carboxilo, amino, alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-tio, alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₁₄, aril-alquilo C₁₋₈, aril-amino, aril-alquil C₁₋₈-amino, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₈, en donde heteroarilo, y las porciones de arilo y heteroarilo de aril-alquilo C₁₋₈, aril-amino, aril-alquil C₁₋₈-amino y heteroaril-alquilo C₁₋₈ están cada uno opcionalmente sustituido con un, dos, tres o cuatros sustituyentes halo o halo-alcoxi C₁₋₈.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₅ se selecciona independientemente entre ciano, halo, hidroxilo, nitro, oxo, alquilo C₁₋₈, ciano-alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquinilo C₂₋₈, carboxilo, amino, alquil C₁₋₈-amino, (alquil C₁₋₈)₂-amino, amino-alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, (alquil C₁₋₈)₂-amino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-tio, alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-carbonil-amino, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, alcoxi C₁₋₈-carbonil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonil-amino o alquil C₁₋₈-sulfonilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₅ se selecciona independientemente entre ciano, halo, hidroxilo, nitro, alquilo C₁₋₈, ciano-alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquenilo C₂₋₈, carboxilo, amino, alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-tio, alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonilo o alquil C₁₋₈-sulfonilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₅ se selecciona independientemente entre cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido seleccionado entre ciclopropilo o ciclobutilo; o arilo, aril-alquilo C₁₋₈, aril-amino o aril-alquil C₁₋₈-amino opcionalmente sustituido en arilo y las porciones de arilo, en donde arilo se selecciona entre fenilo; y en donde los sustituyentes opcionales en cicloalquilo C₃₋₁₄, arilo y las porciones de arilo se seleccionan entre una, dos, tres o cuatro sustituyentes halo, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈ o carboxilo; o heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en heteroarilo y la porción de heteroarilo, en donde heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo o piridinilo; y en donde los sustituyentes opcionales en heteroarilo y la porción el heteroarilo se seleccionan entre un, dos, tres o cuatro sustituyentes halo, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, hidroxil-C₁₋₈alquilo o carboxilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₅ se selecciona independientemente entre cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido seleccionado entre ciclopropilo o ciclobutilo; o aril-alquilo C₁₋₈, aril-amino o aril-alquil C₁₋₈-amino opcionalmente sustituido en las porciones de arilo, en donde arilo se selecciona entre fenilo; y en donde los sustituyentes opcionales en cicloalquilo C₃₋₁₄ y las porciones de arilo se seleccionan entre un, dos, tres o cuatro sustituyentes halo o halo-alcoxi C₁₋₈; o heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en heteroarilo y la porción de heteroarilo, en donde heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo o piridinilo; y en donde los sustituyentes opcionales en heteroarilo y la porción el heteroarilo se seleccionan entre un, dos, tres o cuatros sustituyentes halo o halo-alcoxi C₁₋₈.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₅ se selecciona independientemente entre cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido seleccionado entre ciclopropilo o ciclobutilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₅ se selecciona independientemente entre arilo, aril-alquilo C₁₋₈, aril-amino o aril-alquil C₁₋₈-amino opcionalmente sustituido en arilo y las porciones de arilo, en donde arilo se selecciona entre fenilo; y en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan entre un, dos, tres o cuatro

sustituyentes halo, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, hidroxil-C₁₋₈alquilo o carboxilo.

5 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₅ se selecciona independientemente entre aril-
alquilo C₁₋₈, aril-amino o aril-alquilo C₁₋₈-amino opcionalmente sustituido en las porciones de arilo, en donde arilo se
selecciona entre fenilo; y en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan entre un, dos, tres o cuatros
sustituyentes halo o halo-alcoxi C₁₋₈.

10 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₅ se selecciona independientemente entre heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en heteroarilo y la porción de heteroarilo, en donde heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo o piridinilo; y en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan entre un, dos, tres o cuatro sustituyentes halo, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, hidroxil-C₁₋₈alquilo o carboxilo.

15 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₅ se selecciona independientemente entre heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en heteroarilo y la porción de heteroarilo, en donde heteroarilo se selecciona entre tetrazolilo o piridinilo; y en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan entre un, dos, tres o cuatros sustituyentes halo o halo-alcoxi C₁₋₈.

20 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₅ se selecciona independientemente entre heteroarilo o heteroaril-alkilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido en heteroarilo y la porción de heteroarilo, en donde heteroarilo se selecciona entre 2H-tetrazol-2-ilo, tetrazol-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo; y en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan entre un, dos, tres o cuatros sustituyentes halo o halo-alcóxi C₁₋₈.

25 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₆ se selecciona independientemente entre ciano, halo, nitro, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, formilo, formil-oxi, alquil C₁₋₈-carbonilo, halo-alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-tio, halo-alquil C₁₋₈-tio, amino, alquil C₁₋₈-carbonilo, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, amino-carbonilo, alquil C₁₋₈-amino-carbonilo, amino-alquilo C₁₋₈, (alquil C₁₋₈)₂-amino-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-imino-alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-sulfonilo, B(OR)₂, cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicilo, arilo o heteroarilo, en donde cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicilo, arilo y heteroarilo están cada uno
30 opcionalmente sustituido con un, dos, tres o cuatros sustituyentes halo o alquilo C₁₋₈.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₆ se selecciona independientemente entre ciano, halo, nitro, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquino C₂₋₈, carboxilo, formilo, formil-oxi, alquil C₁₋₈-carbonilo, halo-alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-tio, halo-alquil C₁₋₈-tio, amino, alquil C₁₋₈-amino, (alquil C₁₋₈)₂-amino, alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, halo-alcoxi C₁₋₈-carbonilo, alcoxi C₁₋₈-carbonil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonil-amino, alcoxi C₁₋₈-carbonil-amino-alquilo C₁₋₈, amino-carbonilo, alquil C₁₋₈-amino-carbonilo, (alquil C₁₋₈)₂-amino-carbonilo, alquil C₁₋₈-carbonil-amino, alquil C₁₋₈-carbonil-amino-alquilo C₁₋₈, amino-alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, (alquil C₁₋₈)₂-amino-alquilo C₁₋₈, amino-alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amino-alquil C₁₋₈-amino, (alquil C₁₋₈)₂-amino-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈-amino, imino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-imino-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-imino-alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₈-sulfonilo, amino-sulfonilo, alquil C₁₋₈-amino-sulfonilo, (alquil C₁₋₈)₂-amino-sulfonilo o B(OR₈)₂.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₆ se selecciona independientemente entre ciano, halo, nitro, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquínilo C₂₋₈, formilo, formil-oxi, alquil C₁₋₈-carbonilo, halo-alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-tio, halo-alquil C₁₋₈-tio, amino, alquil C₁₋₈-carbonilo, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, amino-carbonilo, alquil C₁₋₈-amino-carbonilo, amino-alquilo C₁₋₈, (alquil C₁₋₈)₂-amino-carbonilo C₁₋₈-amino, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-imino-alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-sulfonilo, alquil C₁₋₈-amino-sulfonilo o B(OR₈)₂.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₆ se selecciona independientemente entre cicloalquilo C₃₋₁₄, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cicloalquilo C₃₋₁₄, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con un, dos, tres o cuatros sustituyentes halo o alquilo C₁₋₈.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₆ se selecciona independientemente entre cicloalquilo C₃₋₁₄ o heterociclilo, en donde cicloalquilo C₃₋₁₄ y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁₋₈.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₆ cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido se selecciona entre ciclopropilo; heterociclilo opcionalmente sustituido se selecciona entre morfolinilo o 1,3,2-dioxaborolanilo; arilo opcionalmente sustituido se selecciona entre fenilo; o heteroarilo opcionalmente sustituido se selecciona entre 1H-pirazolilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R₆ cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido se

selecciona entre ciclopropilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R_6 heterociclilo opcionalmente sustituido se selecciona entre morfolinilo o 1,3,2-dioxaborolanilo.

5 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R_6 heterociclilo opcionalmente sustituido se selecciona entre morfolin-4-ilo o 1,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

10 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R_6 arilo opcionalmente sustituido se selecciona entre fenilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R_6 heteroarilo opcionalmente sustituido se selecciona entre 1H-pirazolilo.

15 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R_6 heteroarilo opcionalmente sustituido se selecciona entre 1H-pirazol-1-ilo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R_7 es hidroxilo.

20 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R_7 is (alcoxi C_{1-8}) $_n$, en donde n representa un número entero de 1 a 5.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R_8 es hidrógeno.

25 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III), en donde R_8 es alquilo C_{1-8} .

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre un ácido libre, una base libre, una sal, un éster, un hidrato, un solvato, un quelato, un clatrato, un polimorfo, un isotópologo, un estereoisómero, un racemato, un enantiómero, un diastereoisómero o un tautómero del mismo.

35 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre un ácido libre, una base libre, una sal, un éster, un hidrato, un solvato o un polimorfo del mismo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre una sal, un éster, un hidrato, un solvato, un quelato, un clatrato, un polimorfo, un isotópologo, un estereoisómero, un racemato, un enantiómero, un diastereoisómero o un tautómero del mismo.

40 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre un ácido libre, una base libre, una sal, un hidrato o un polimorfo del mismo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre un ácido libre, una base libre, un hidrato, un solvato o un polimorfo del mismo.

45 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre una sal, un hidrato, un solvato o un polimorfo del mismo.

50 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre un ácido libre, una base libre o una sal del mismo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre un ácido libre o una base libre del mismo.

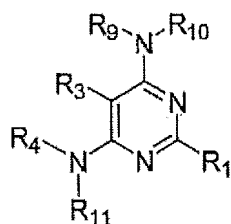
55 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre una sal del mismo.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre un polimorfo del mismo.

60 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) está aislada.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (IIIa):

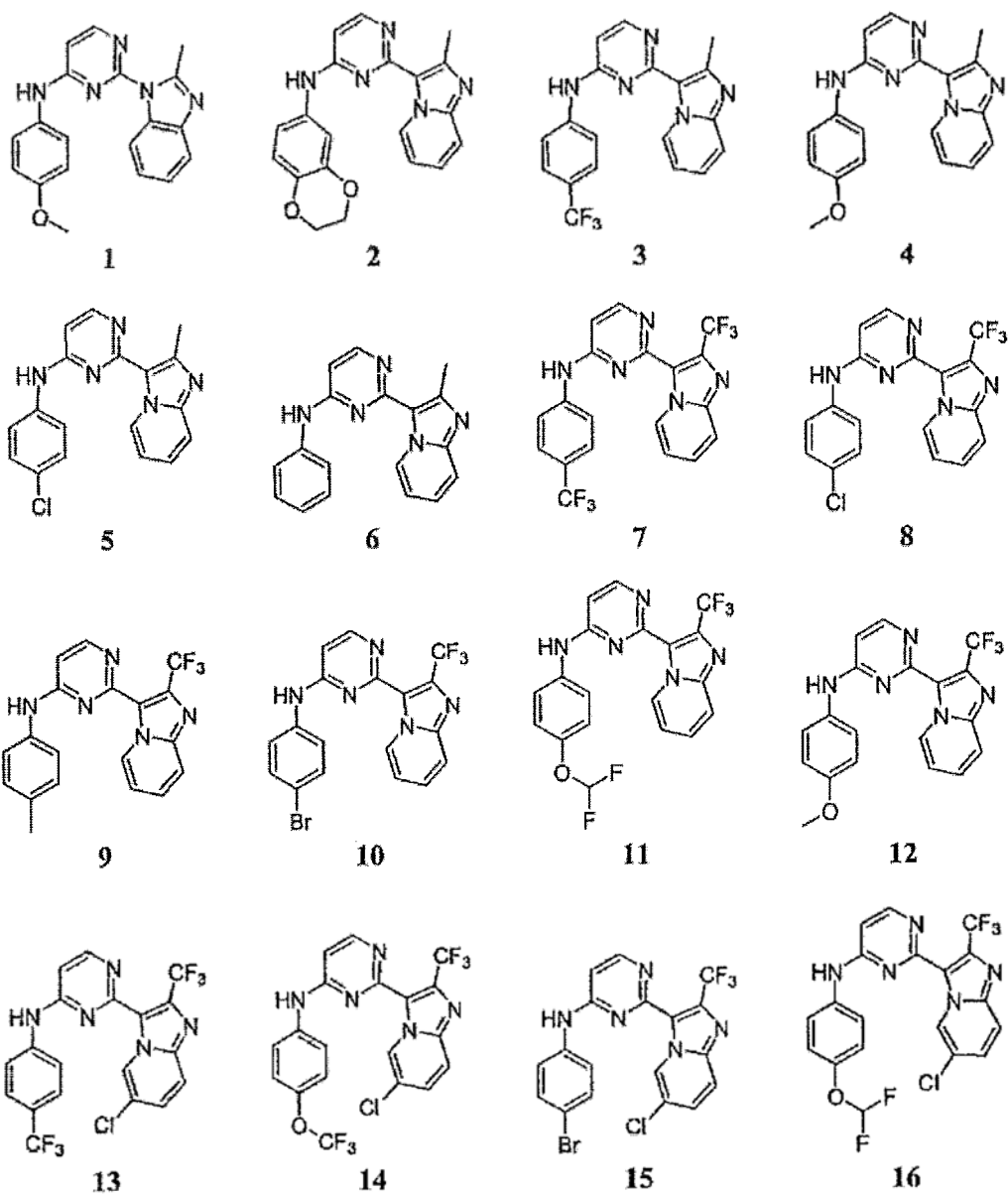
65

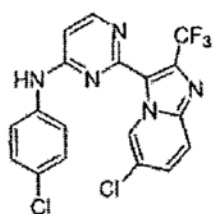


Formula (IIIa) o

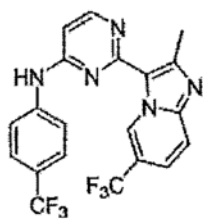
5 o una forma del mismo, en donde R₃, R₉, R₁₀) o R₁₁ son independientemente deuterio.

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en: (Los compuestos 1-62 no son de acuerdo con la invención)

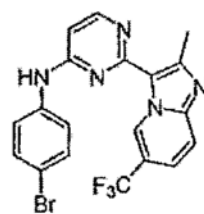




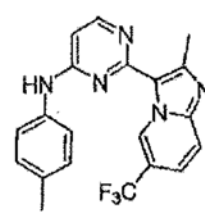
17



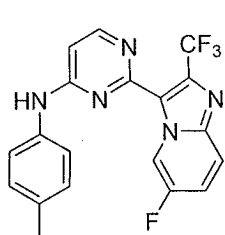
18



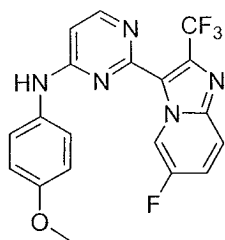
19



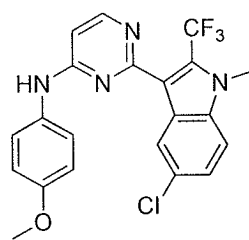
20



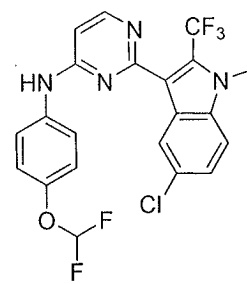
21



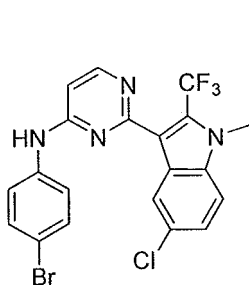
22



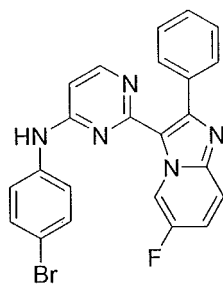
23



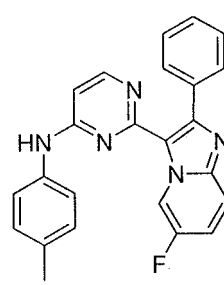
24



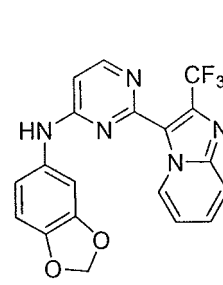
25



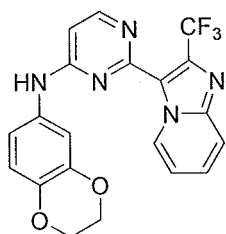
26



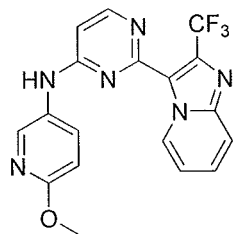
27



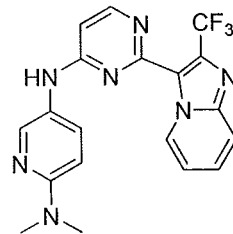
28



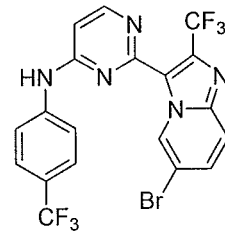
29



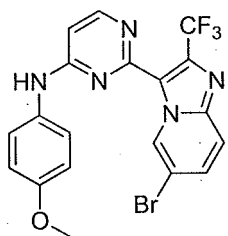
30



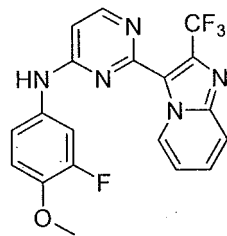
31



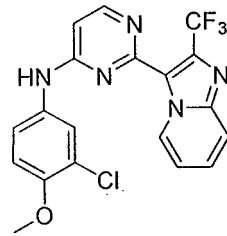
32



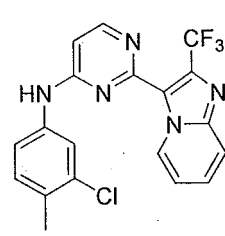
33



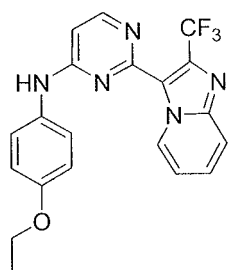
34



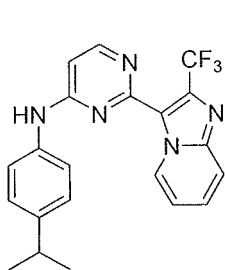
35



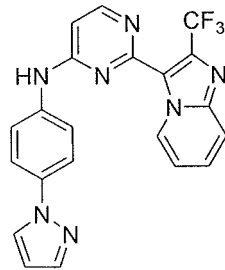
36



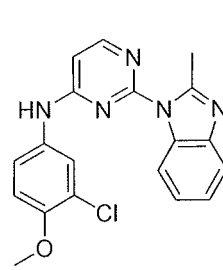
37



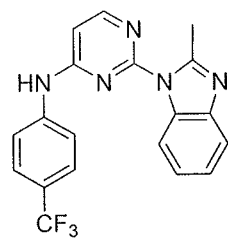
38



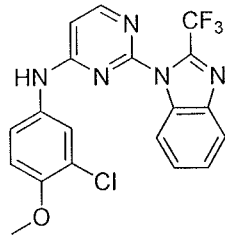
39



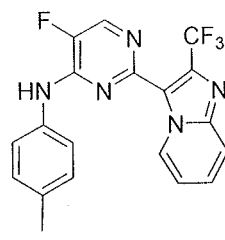
40



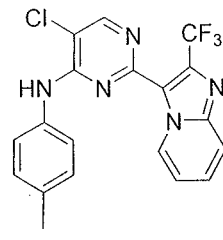
41



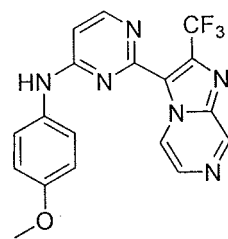
42



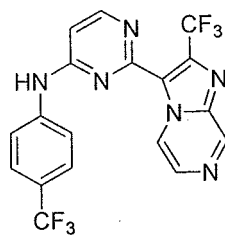
43



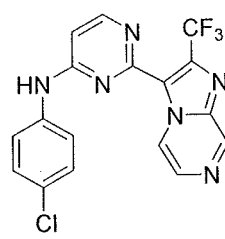
44



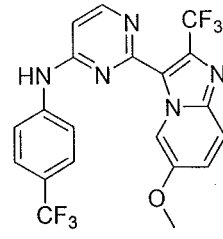
45



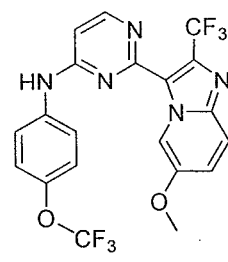
46



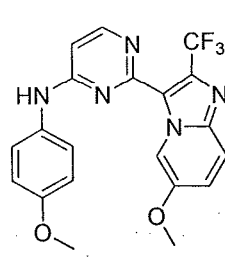
47



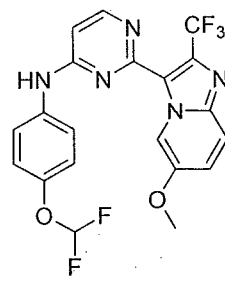
48



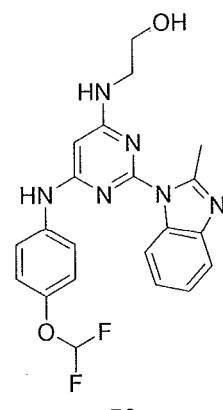
49



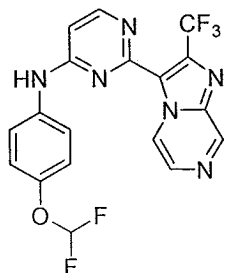
50



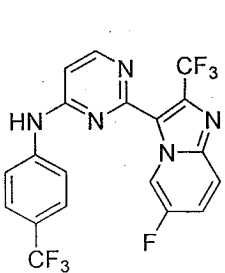
51



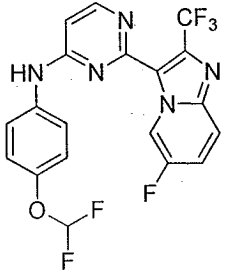
52



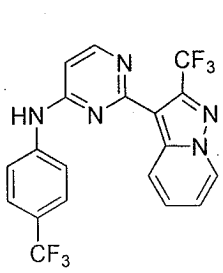
53



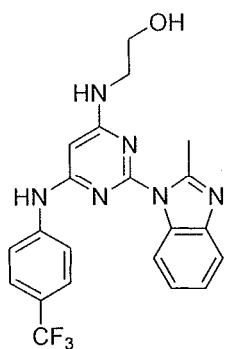
54



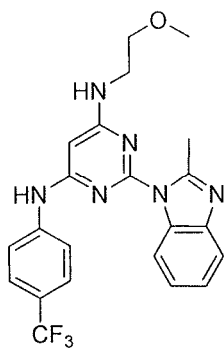
55



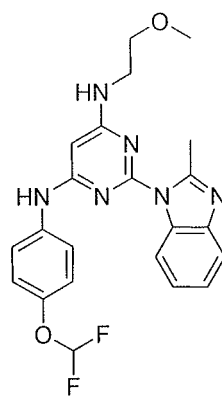
56



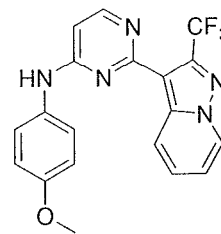
57



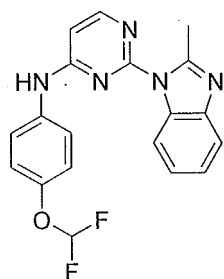
58



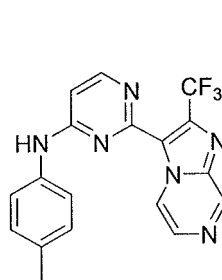
59



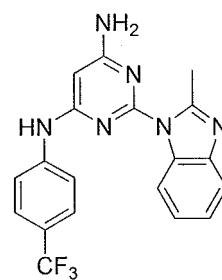
60



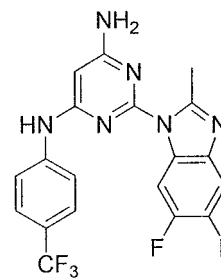
61



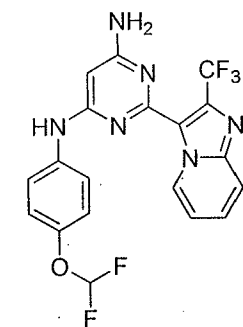
62



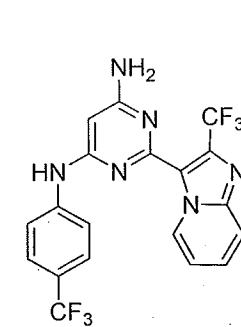
63



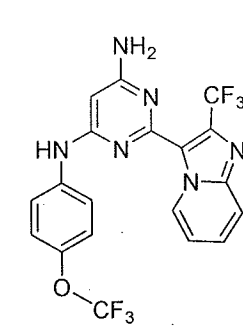
64



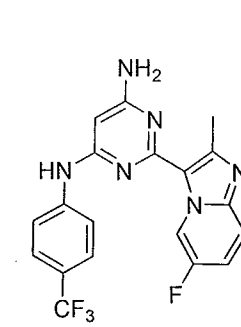
65



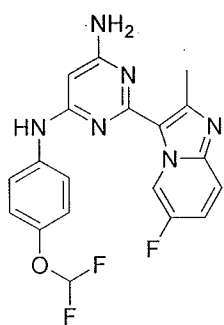
66



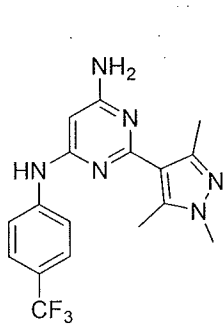
67



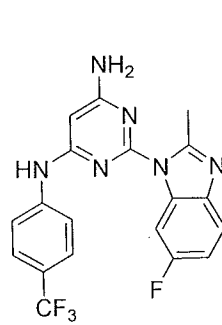
68



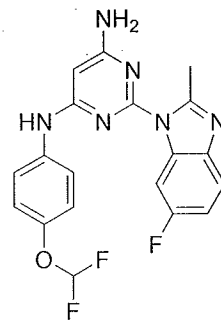
69



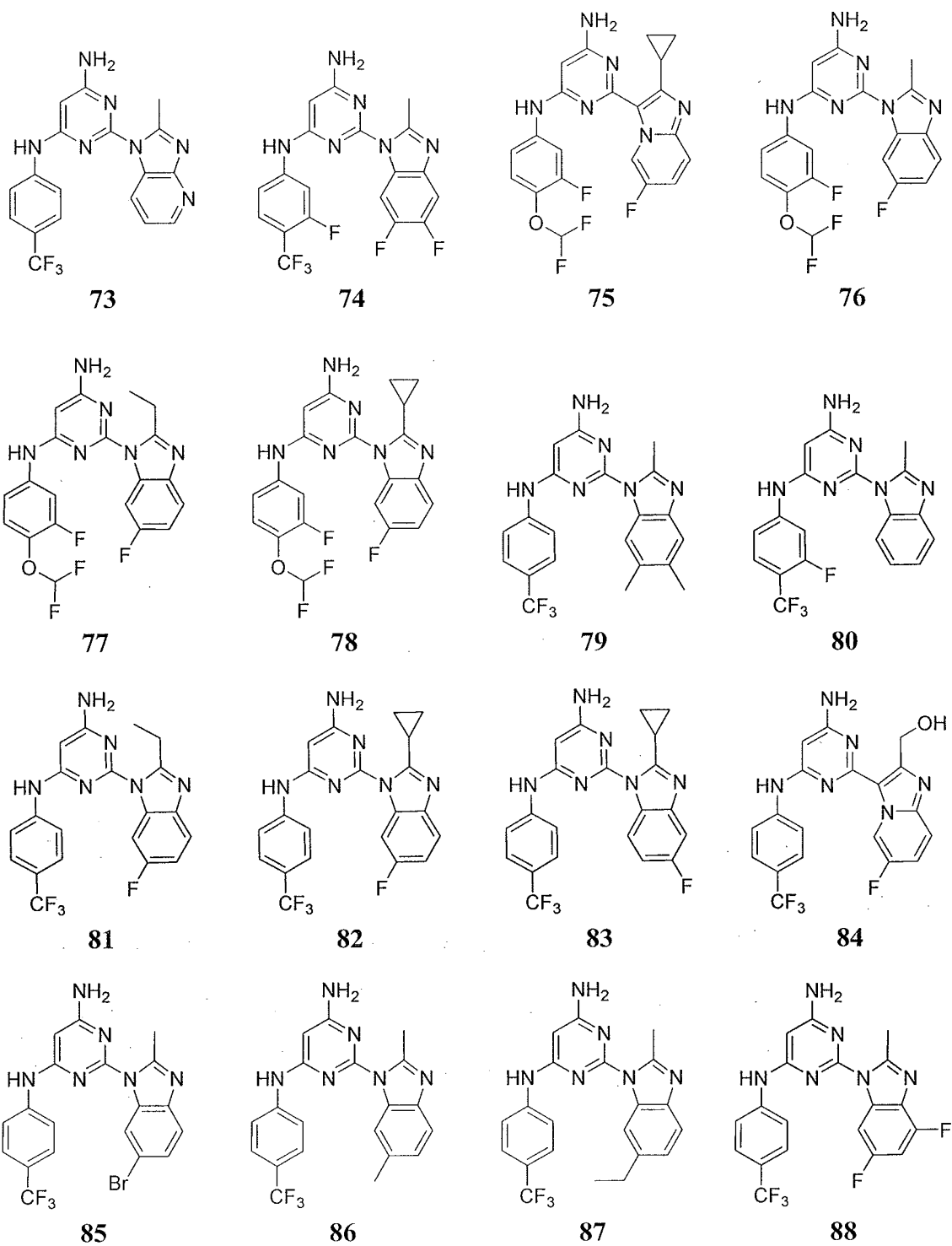
70

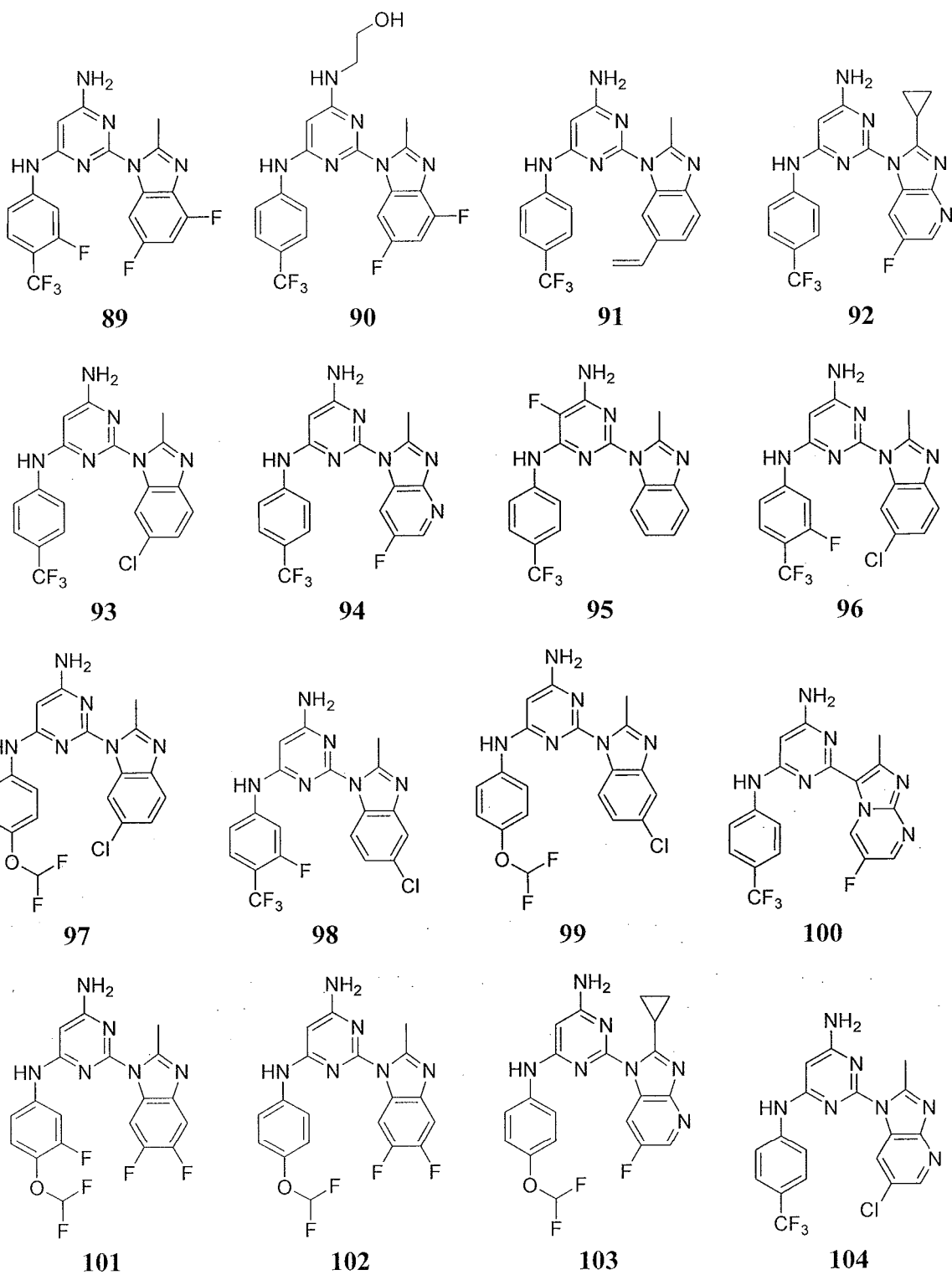


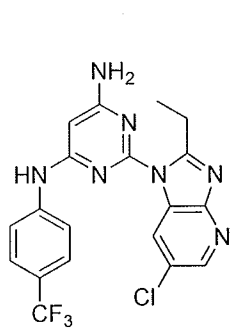
71



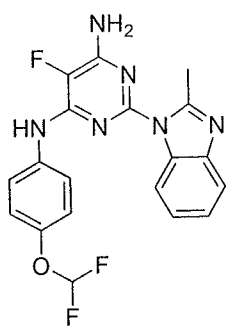
72



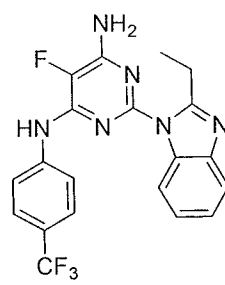




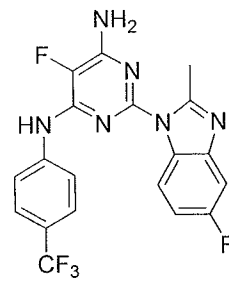
105



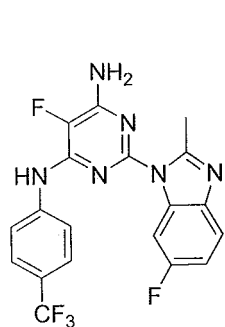
106



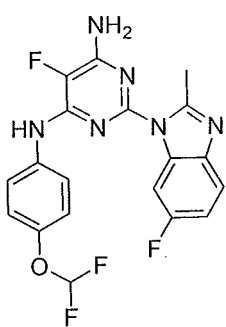
107



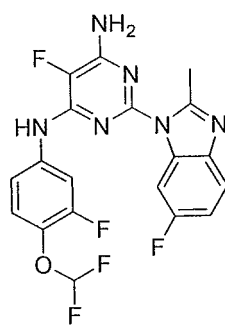
108



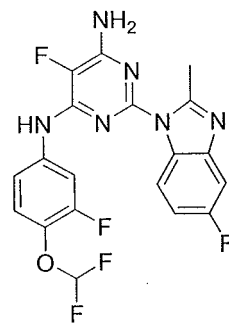
109



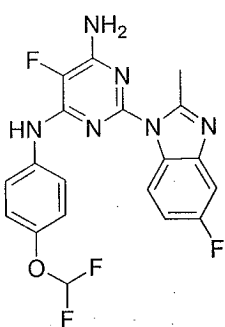
110



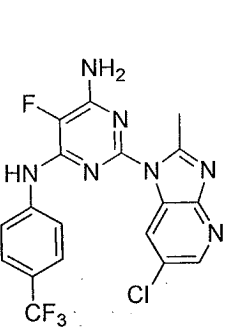
111



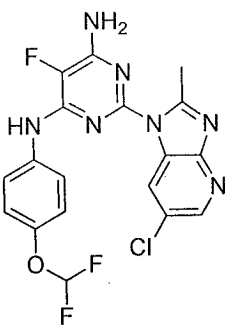
112



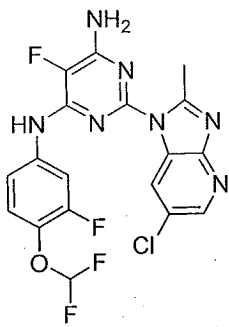
113



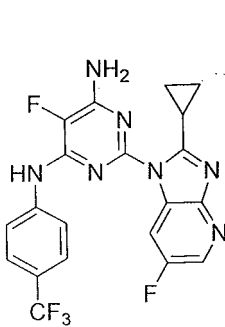
114



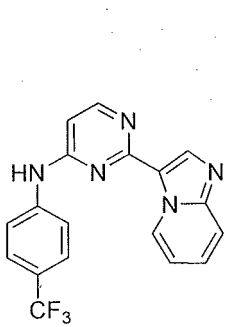
115



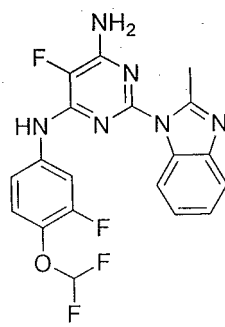
116



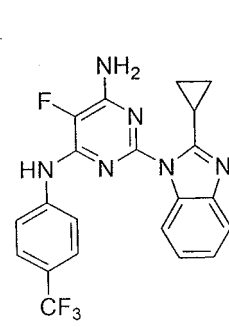
117



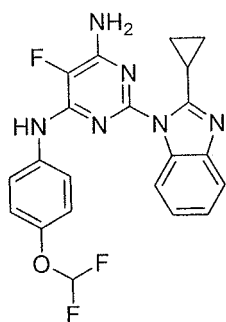
118



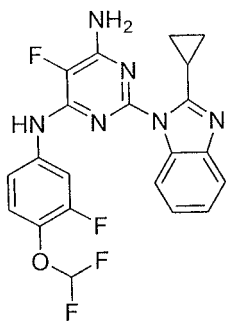
119



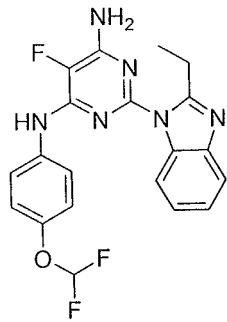
120



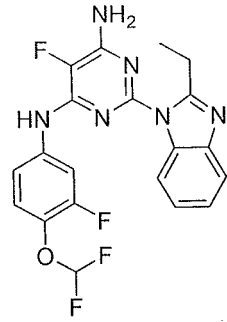
121



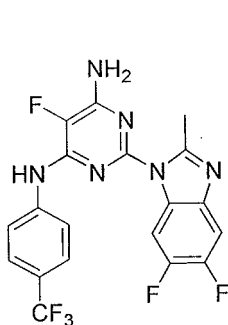
122



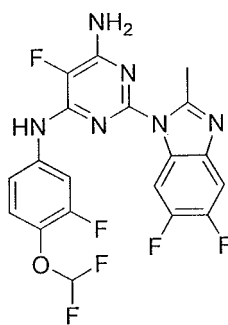
123



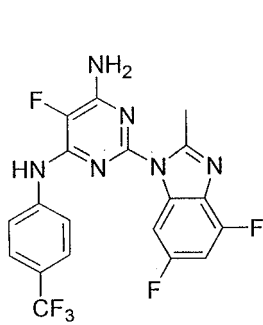
124



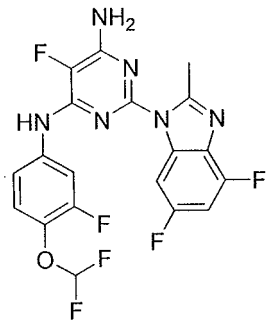
125



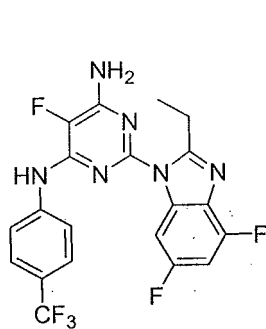
126



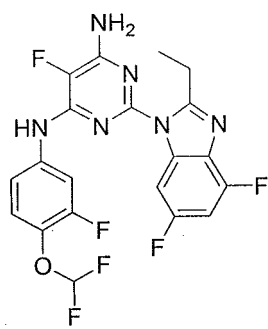
127



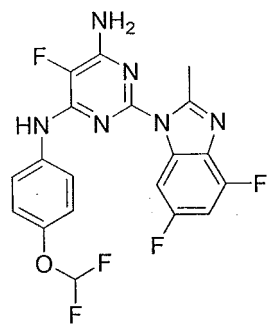
128



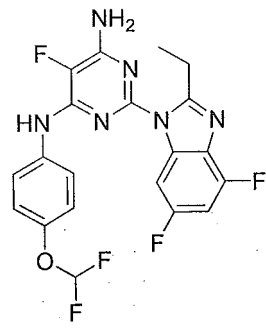
129



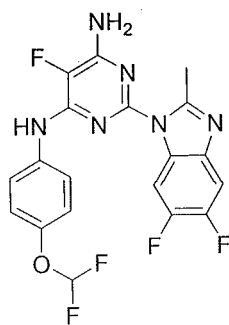
130



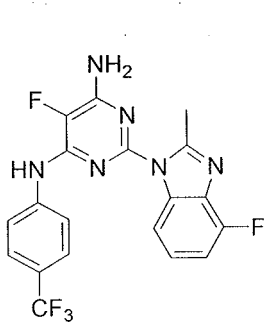
131



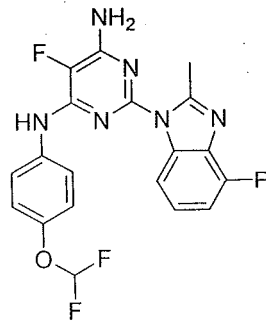
132



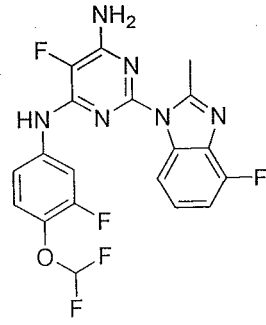
133



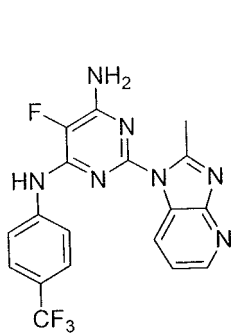
134



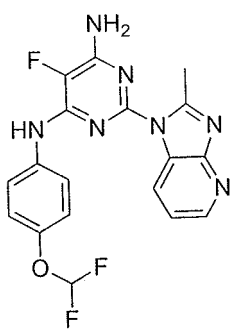
135



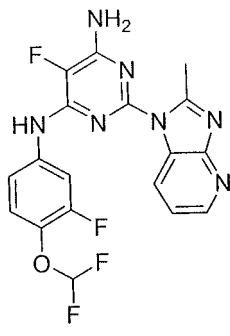
136



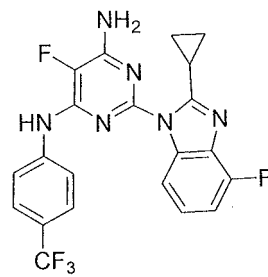
137



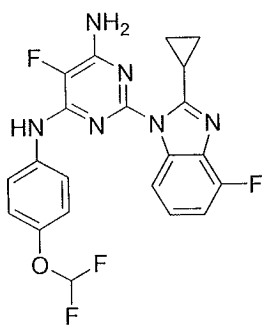
138



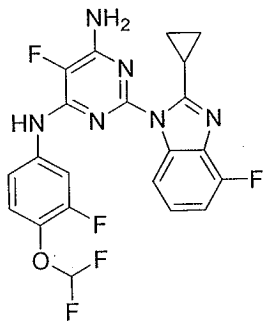
139



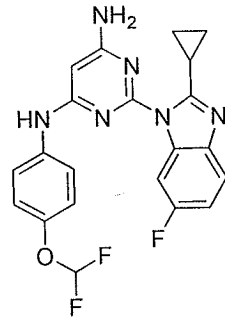
140



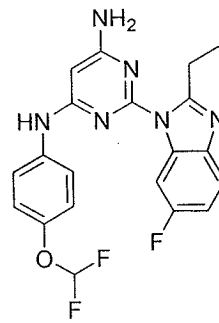
141



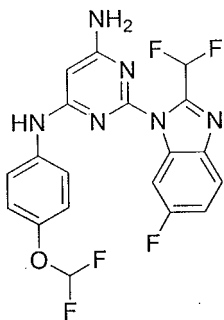
142



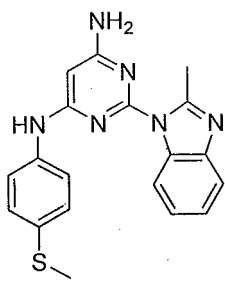
143



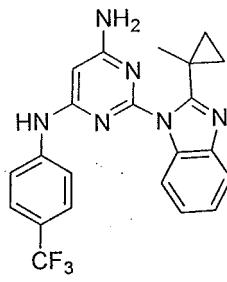
144



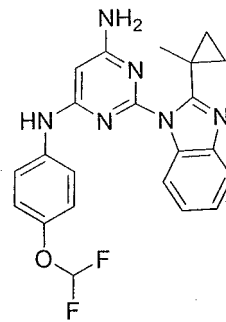
145



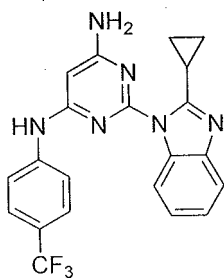
146



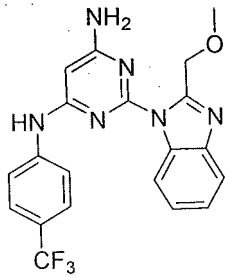
147



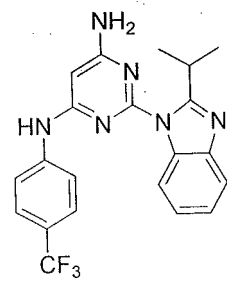
148



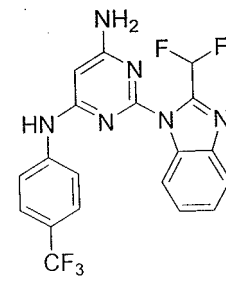
149



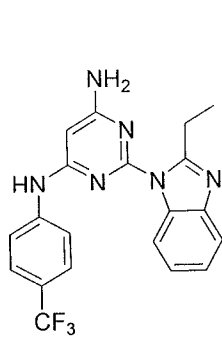
150



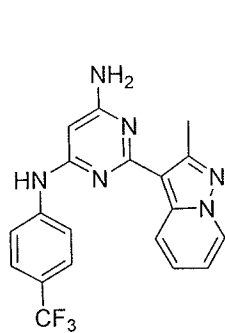
151



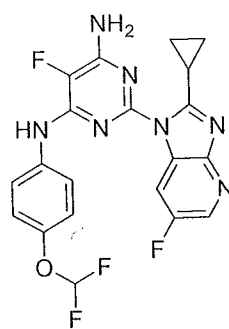
152



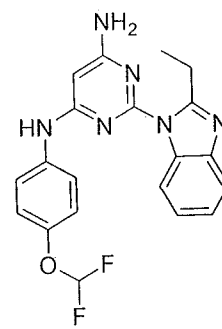
153



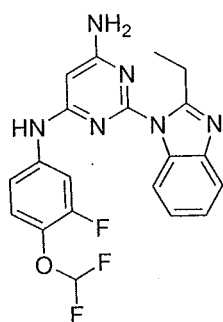
154



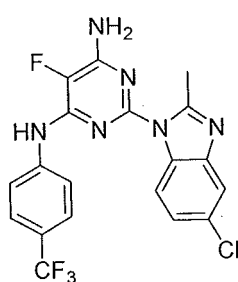
155



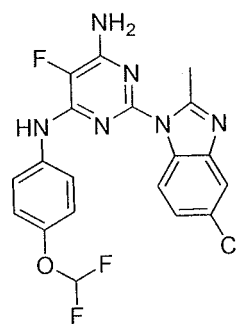
156



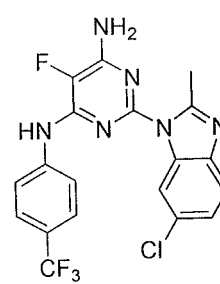
157



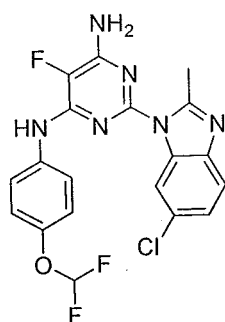
158



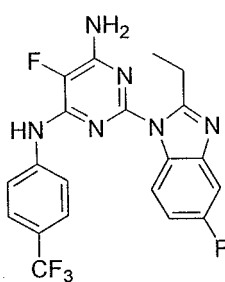
159



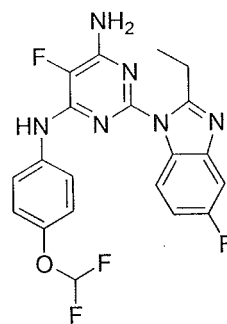
160



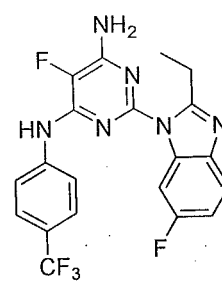
161



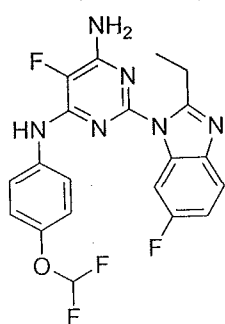
162



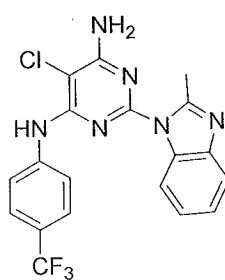
163



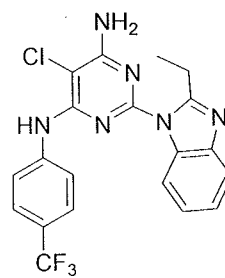
164



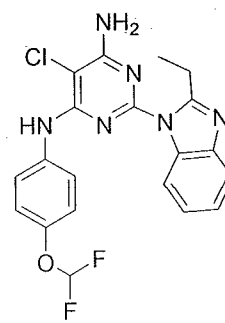
165



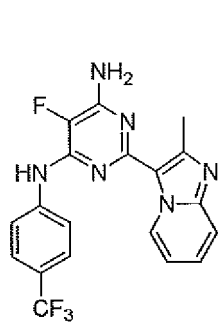
166



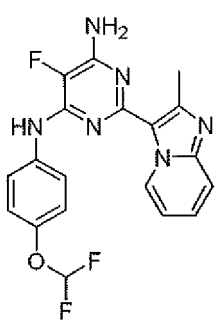
167



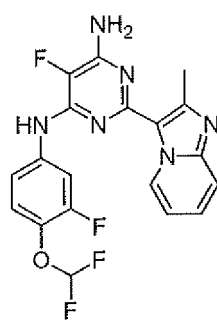
168



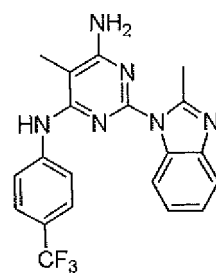
169



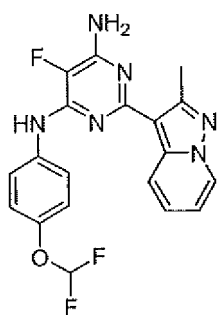
170



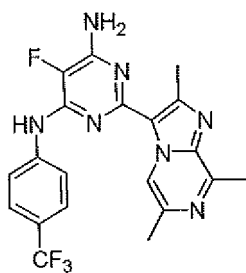
171



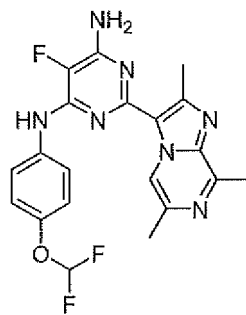
172



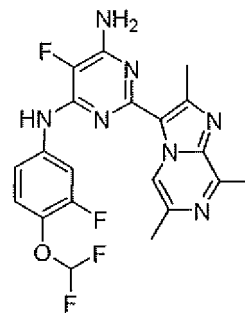
173



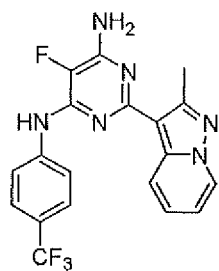
174



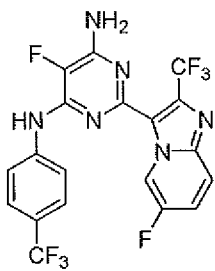
175



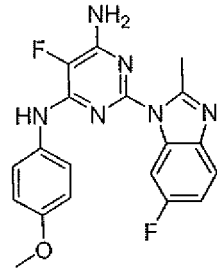
176



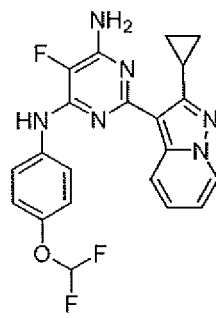
177



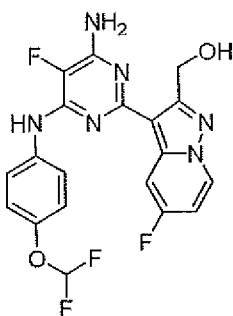
178



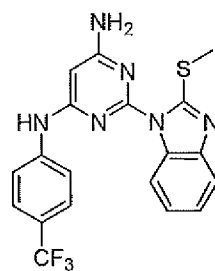
179



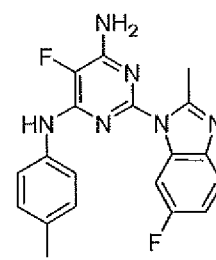
180



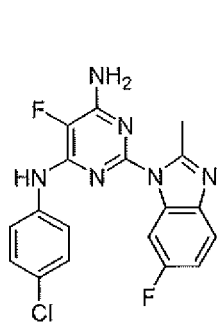
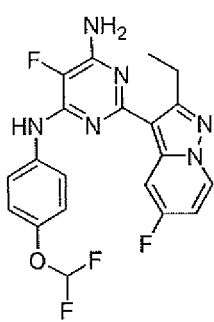
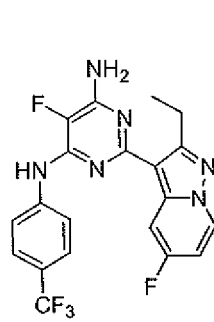
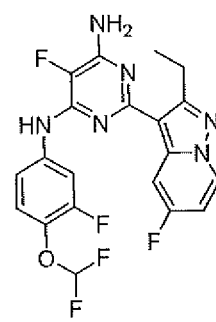
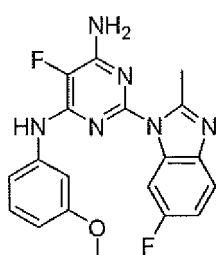
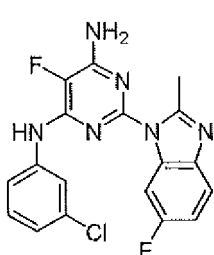
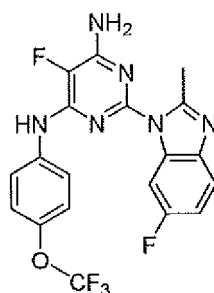
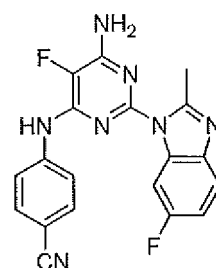
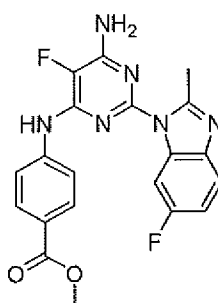
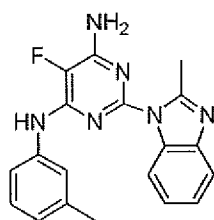
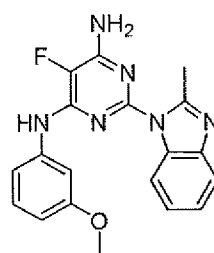
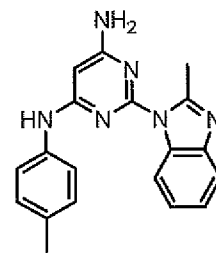
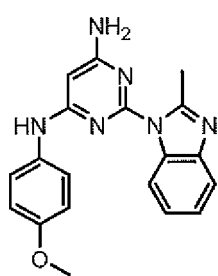
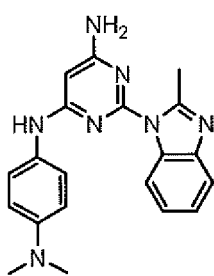
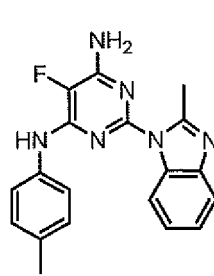
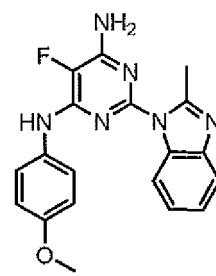
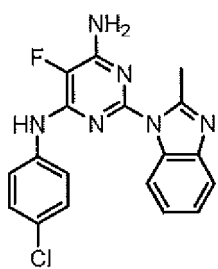
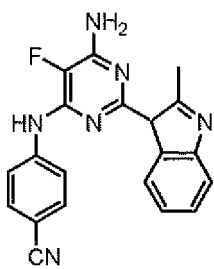
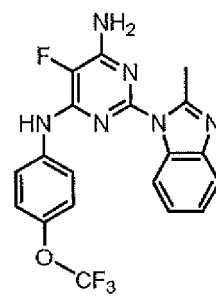
181

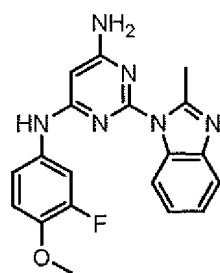
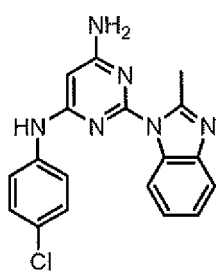
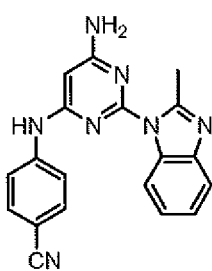
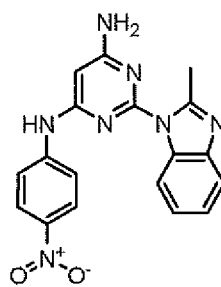
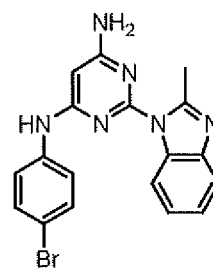
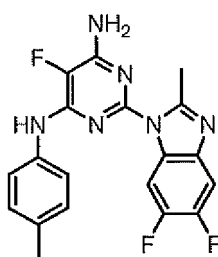
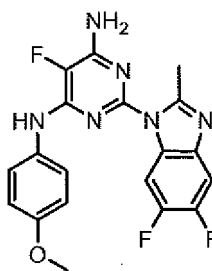
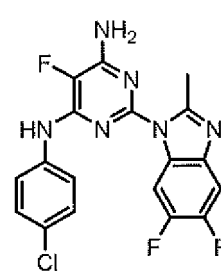
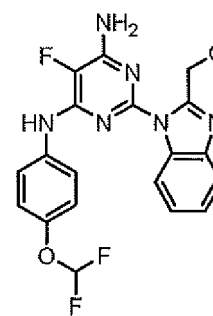
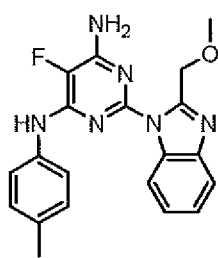
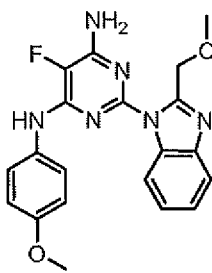
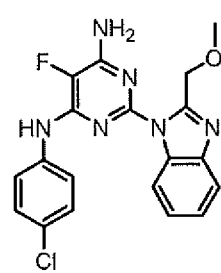
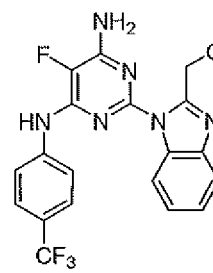
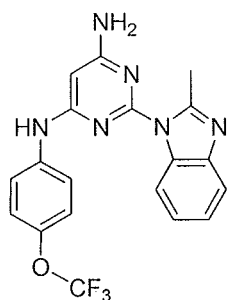
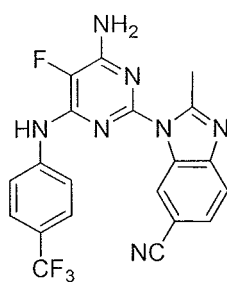
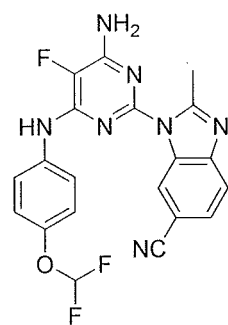
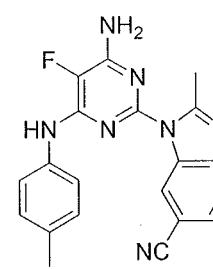


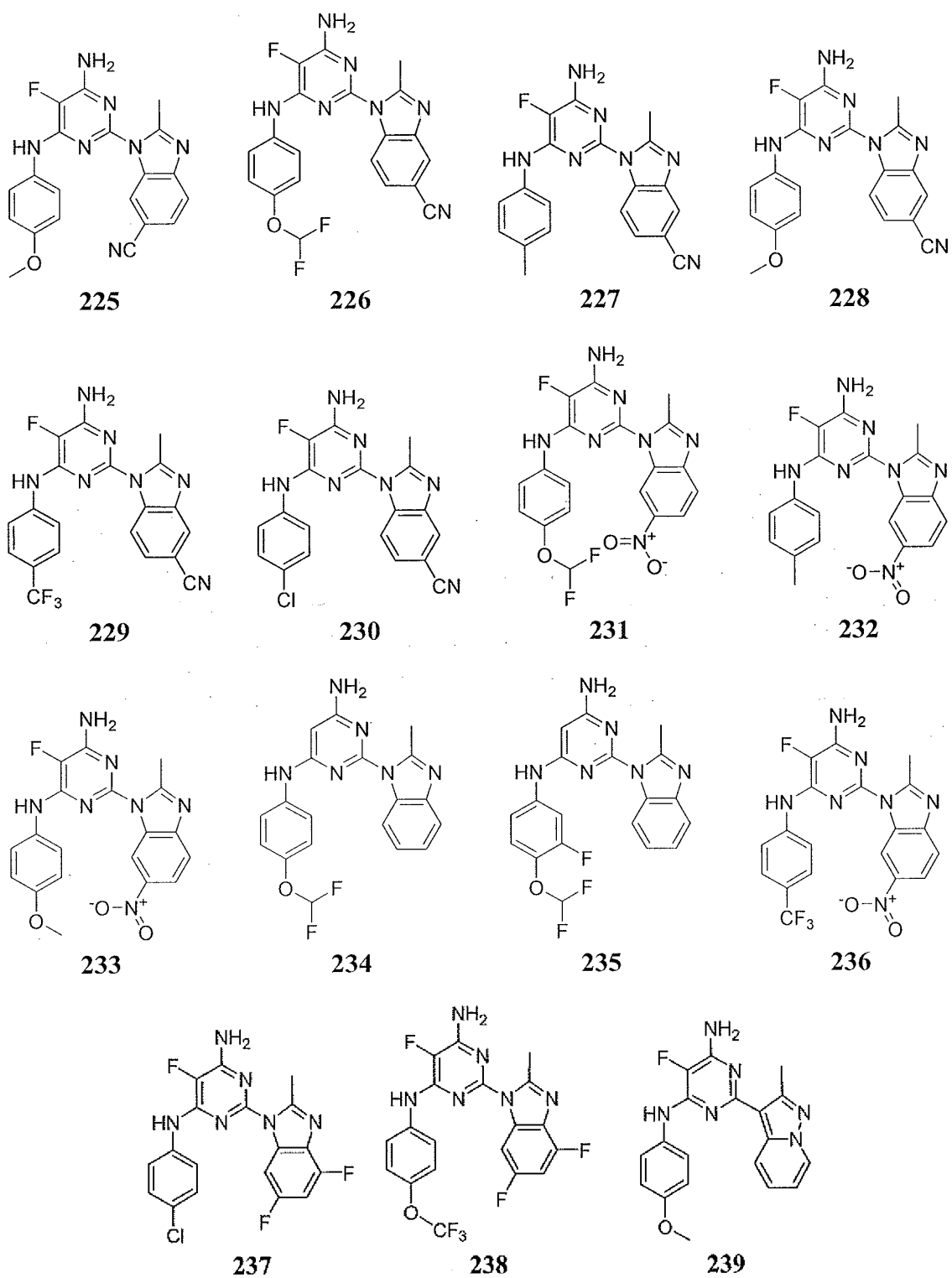
182

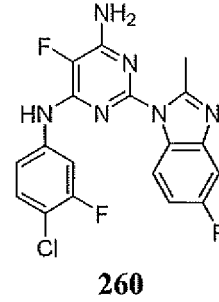
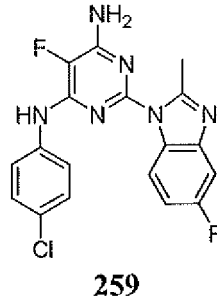
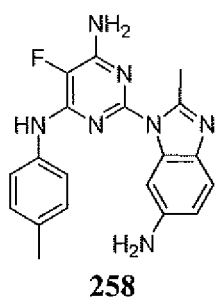
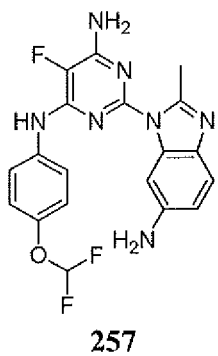
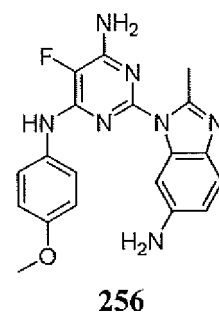
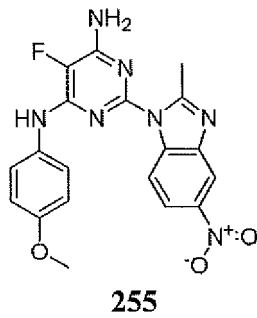
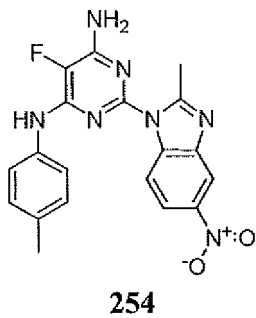
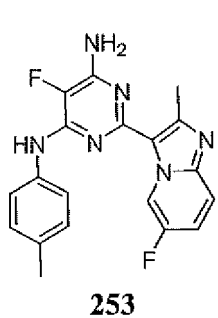
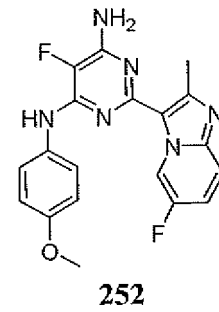
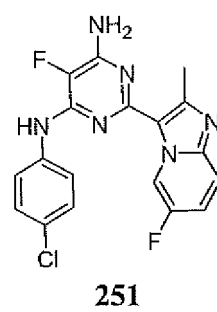
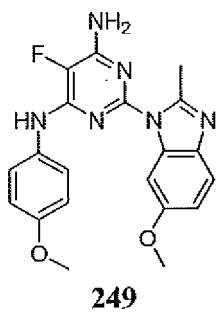
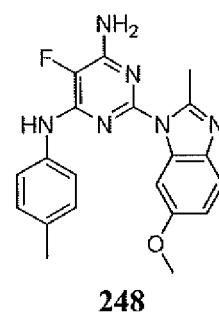
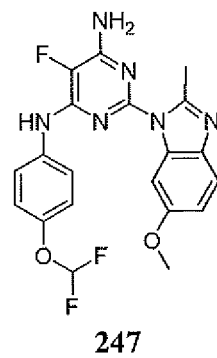
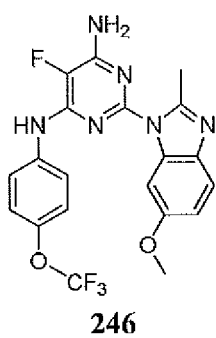
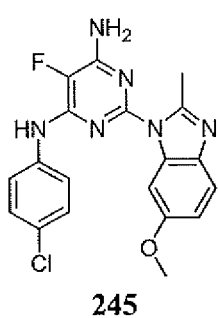
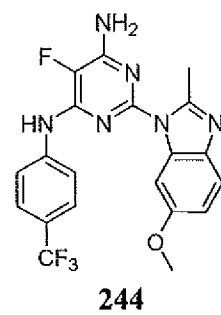
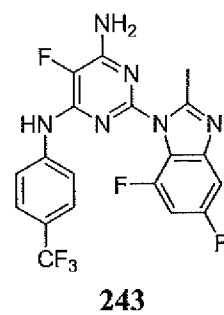
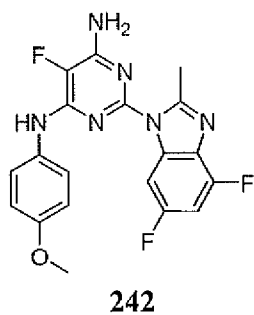
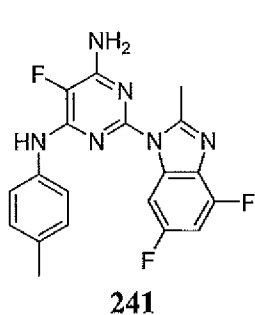


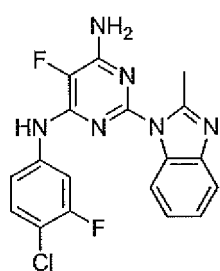
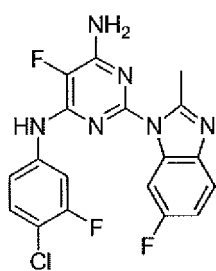
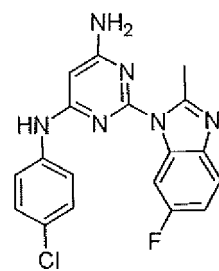
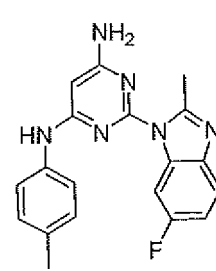
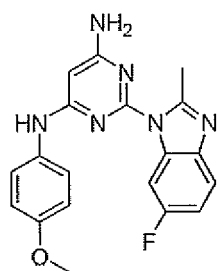
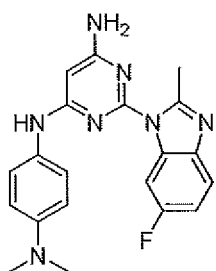
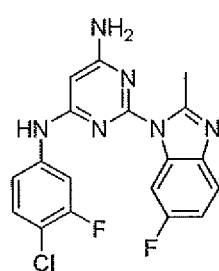
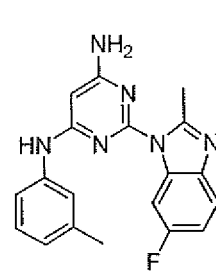
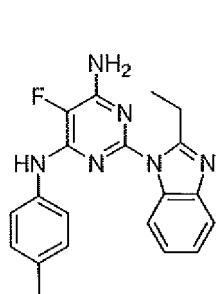
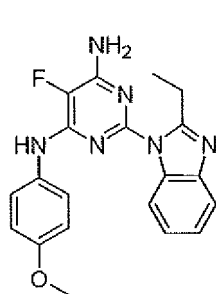
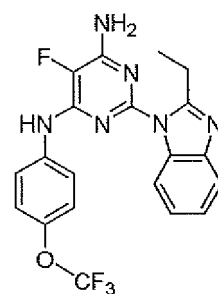
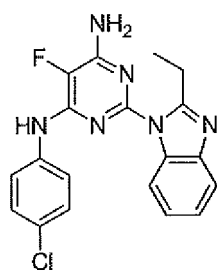
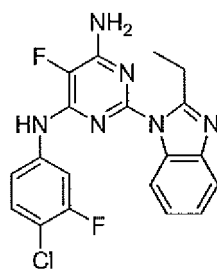
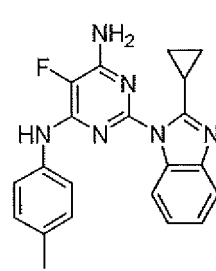
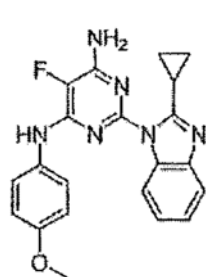
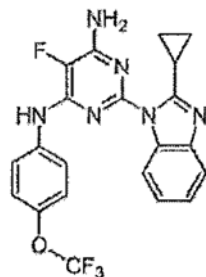
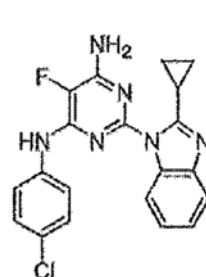
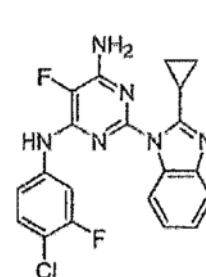
184

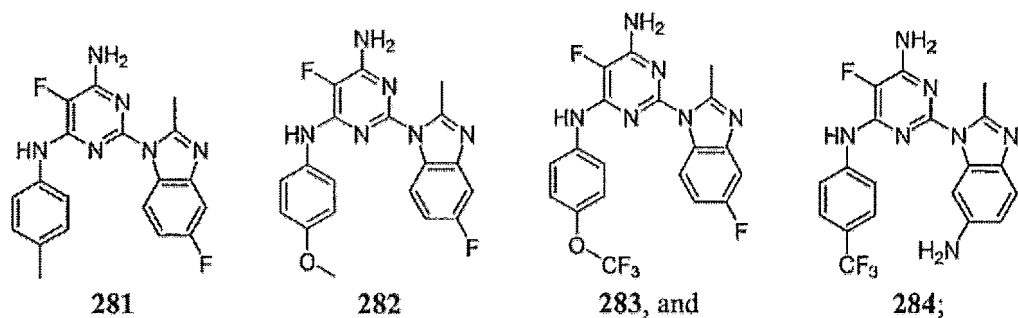
**185****186****187****188****189****190****191****192****193****194****195****196****197****198****199****200****201****202****204**

**207****209****210****211****212****213****214****215****216****217****218****219****220****221****222****223****224**





**261****262****263****264****265****266****267****268****270****271****272****274****275****276****277****278****279****280**



en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre una sal, un éster, un hidrato, un solvato, un quelato, un clatrato, un polimorfo, un isotópologo, un estereoisómero, un racemato, un enantiómero, un diastereoisómero o un tautómero del mismo.

5

Otra realización incluye un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en: (Los compuestos 1-62 no son de acuerdo con la invención)

Comp.	Nombre
1	N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4-amina
2	N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina
3	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina
4	N-(4-metoxifenil)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina
5	N-(4-clorofenil)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina
6	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenilpirimidin-4-amina
7	2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina
8	N-(4-clorofenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
9	N-(4-metilfenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
10	N-(4-bromofenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
11	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
12	N-(4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
13	2-[6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina
14	2-[6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-amina
15	N-(4-bromofenil)-2-[6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
16	2-[6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4-amina
17	N-(4-clorofenil)-2-[6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
18	2-[2-metil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina
19	N-(4-bromofenil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
20	N-(4-metilfenil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
21	2-[6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-metilfenil)pirimidin-4-amina
22	2-[6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4-amina
23	2-[5-cloro-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4-amina
24	2-[5-cloro-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4-amina
25	N-(4-bromofenil)-2-[5-cloro-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirimidin-4-amina
26	N-(4-bromofenil)-2-(6-fluoro-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina
27	2-(6-fluoro-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4-amina
28	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
29	N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
30	N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
31	N ² ,N ² -dimetil-N ⁵ -[2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-il]piridin-2,5-diamina
32	2-[6-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina
33	2-[6-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4-amina
34	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
35	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina

(continuación)	
Comp.	Nombre
36	N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
37	N-(4-etoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
38	N-[4-(propan-2-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
39	N-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
40	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-amina
41	2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina
42	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]pirimidin-4-amina
43	5-fluoro-N-(4-metilfenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
44	5-cloro-N-(4-metilfenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
45	N-(4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]pirimidin-4-amina
46	2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina
47	N-(4-clorofenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]pirimidin-4-amina
48	2-[6-metoxi-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina
49	2-[6-metoxi-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-amina
50	N-(4-metoxifenil)-2-[6-metoxi-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
51	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-metoxi-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
52	2-[[6-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]etanol
53	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]pirimidin-4-amina
54	2-[6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina
55	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
56	N-[4-(trifluorometil)fenil]-2-[2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
57	2-[[2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-6-[[4-(trifluorometil)fenil] amino]pirimidin-4-il] amino]etanol
58	N ⁴ -(2-metoxietil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N ⁶ -[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina-4,6-diamina
59	N ⁴ -[4-(difluorometoxi)fenil]-N ⁶ -(2-metoxietil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
60	N-(4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina
61	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-amina
62	N-(4-metilfenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]pirimidin-4-amina
63	2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
64	2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
65	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
66	2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
67	N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
68	2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
69	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
70	N-[4-(trifluorometil)fenil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4,6-diamina
71	2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
72	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
73	2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
74	2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
75	2-(2-ciclopropil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]pirimidin-4,6-diamina
76	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
77	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
78	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]pirimidin-4,6-diamina
79	N-[4-(trifluorometil)fenil]-2-(2,5,6-trimetil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
80	N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
81	2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
82	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
83	2-(2-ciclopropil-5-fluoro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
84	[3-(4-amino-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]pirimidin-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanol

(continuación)	
Comp.	Nombre
85	2-(6-bromo-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
86	2-(2,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
87	2-(6-etil-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
88	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
89	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
90	2-[[2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino}pirimidin-4-il]amino]etanol
91	2-(6-etenil-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
92	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
93	2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
94	2-(6-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
95	5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
96	2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
97	2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
98	2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
99	2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
100	2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
101	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
102	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
103	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
104	2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
105	2-(6-cloro-2-etil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
106	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
107	2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
108	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
109	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
110	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
111	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
112	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
113	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
114	2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
115	2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
116	2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
117	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
118	2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina
119	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
120	2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
121	2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
122	2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
123	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
124	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
125	2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
126	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
127	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
128	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
129	2-(2-etil-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina

(continuación)	
Comp.	Nombre
130	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
131	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
132	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
133	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
134	5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
135	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
136	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
137	5-fluoro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
138	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)pirimidin-4,6-diamina
139	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)pirimidin-4,6-diamina
140	2-(2-ciclopropil-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
141	2-(2-ciclopropil-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
142	2-(2-ciclopropil-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
143	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
144	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
145	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(difluorometil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina
146	2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(metilsulfanil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
147	2-[2-(1-metilciclopropil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
148	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(1-metilciclopropil)-1H-benzimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina
149	2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
150	2-[2-(metoximetil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
151	2-[2-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
152	2-[2-(difluorometil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
153	2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
154	2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
155	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
156	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
157	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
158	2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
159	2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
160	2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
161	2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
162	2-(2-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
163	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
164	2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
165	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
166	5-cloro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
167	5-cloro-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
168	5-cloro-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
169	5-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
170	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
171	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
172	5-metil-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
173	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
174	5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]-2-(2,6,8-trimetilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
175	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimetilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)pirimidin-4,6-diamina

(continuación)	
Comp.	Nombre
176	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimetilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
177	5-fluoro-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
178	5-fluoro-2-[6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
179	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
180	2-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
181	[3-(4-amino-6-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-5-fluoropirimidin-2-il)-5-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]metanol
182	2-[2-(metilsulfanil)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
184	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
185	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
186	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-5-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
187	2-(2-etil-5-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
188	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-5-fluoropirazolo [1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
189	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(3-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
190	N-(3-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
191	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
192	4-[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino}benzonitrilo
193	metil 4-[[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino}benzoato
194	5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(3-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
195	5-fluoro-N-(3-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
196	2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
197	N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
198	N-[4-(dimetilamino)fenil]-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
199	5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
200	5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
201	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
202	4-[[6-amino-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino}benzonitrilo
204	5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
207	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
209	N-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
210	4-[[6-amino-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino} benzonitrilo
211	2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-nitrofenil)pirimidin-4,6-diamina
212	N-(4-bromofenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
213	2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
214	2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
215	N-(4-clorofenil)-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
216	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina
217	5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
218	5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
219	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina
220	5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
221	2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
222	1-(4-amino-5-fluoro-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo
223	1-(4-amino-6-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo
224	1-(4-amino-5-fluoro-6-[(4-metilfenil)amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo
225	1-(4-amino-5-fluoro-6-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo

(continuación)	
Comp.	Nombre
226	1-(4-amino-6-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo
227	1-(4-amino-5-fluoro-6-[(4-metilfenil)amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo
228	1-(4-amino-5-fluoro-6-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo
229	1-(4-amino-5-fluoro-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo
230	1-(4-amino-6-[(4-clorofenil)amino]-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo
231	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
232	5-fluoro-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
233	5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
234	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
235	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
236	5-fluoro-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
237	N-(4-clorofenil)-2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
238	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
239	5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
240	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
241	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
242	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
243	2-(5,7-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
244	5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
245	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
246	5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
247	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
248	5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
249	5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
251	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
252	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
253	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
254	5-fluoro-2-(2-metil-5-nitro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
255	5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-5-nitro-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
256	2-(6-amino-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
257	2-(6-amino-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
258	2-(6-amino-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
259	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
260	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
261	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
262	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
263	N-(4-clorofenil)-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
264	2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
265	2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
266	N-[4-(dimetilamino)fenil]-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
267	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
268	2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(3-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
269	N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
270	2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
271	2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
272	2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
273	N-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
274	N-(4-clorofenil)-2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
275	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina

(continuación)

Comp.	Nombre
276	2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
277	2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
278	2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
279	N-(4-clorofenil)-2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
280	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
281	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
282	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
283	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina, and
284	2-(6-amino-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina;

en donde la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre una sal, un éster, un hidrato, un solvato, un quelato, un clatrato, un polimorfo, un isotópico, un estereoisómero, un racemato, un enantiómero, un diastereoisómero o un tautómero del mismo.

5

Terminología

Los términos químicos usados anteriormente y a lo largo de la descripción del presente documento, salvo que se defina específicamente de otra manera, serán entendidos por el experto habitual en la materia con los significados que se indican a continuación.

10

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C₁₋₈" se refiere a radicales de hidrocarburo saturados que tienen de uno a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada, incluyendo, sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. En algunas realizaciones, alquilo C₁₋₈ incluye alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ y similares. Un radical alquilo C₁₋₈ puede estar opcionalmente sustituido donde lo permitan las valencias disponibles.

15

Como se usa en el presente documento, la expresión "alqueno C₂₋₈" se refiere a radicales de hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, incluyendo, sin limitación, etenilo, alilo, propenilo y similares. En algunas realizaciones, alqueno C₂₋₈ incluye alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₄ y similares. Un radical alqueno C₂₋₈ puede estar opcionalmente sustituido donde lo permitan las valencias disponibles.

20

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquino C₂₋₈" se refiere a radicales de hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y con uno o más triples enlaces carbono-carbono, incluyendo, sin limitación, etinilo, propinilo y similares. En algunas realizaciones, alquino C₂₋₈ incluye alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₄ y similares. Un radical alquino C₂₋₈ puede estar opcionalmente sustituido donde lo permitan las valencias disponibles.

25

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁₋₈" se refiere a radicales de hidrocarburo saturados de uno a ocho átomos de carbono que tienen una configuración de cadena lineal o ramificada de la fórmula: -O-alquilo C₁₋₈, incluyendo, sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y similares. En algunas realizaciones, alcoxi C₁₋₈ incluye alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ y similares. Un radical alcoxi C₁₋₈ puede estar opcionalmente sustituido donde lo permitan las valencias disponibles.

30

35

Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo C₃₋₁₄" se refiere a un radical de hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o policíclico, incluyendo, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1H-indanilo, indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, tetrahidro-naftalenilo y similares. En algunas realizaciones, cicloalquilo C₃₋₁₄ incluye cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀ y similares. Un radical cicloalquilo C₃₋₁₄ puede estar opcionalmente sustituido donde lo permitan las valencias disponibles.

40

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un radical de estructura de anillo de átomos de carbono aromático monocíclico, bicíclico o policíclico, incluyendo, sin limitación, fenilo, naftilo (también denominado naftalenilo), antracenilo, fluorenilo, azuleno, fenantrenilo y similares. Un radical arilo puede estar opcionalmente sustituido donde lo permitan las valencias disponibles.

45

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un radical de estructura de anillo de átomos de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático, en el que uno o más miembros átomos de carbono han sido reemplazados, donde se permite por la estabilidad estructural, con uno o más heteroátomos, tales como un átomo de O, S o N, incluyendo, sin limitación, furanilo, tienilo (también denominado tiofenilo), pirrolilo, pirazolilo (también denominado 1H-pirazolilo), imidazolilo (también denominado 1H-imidazolilo), isoxazolilo (también denominado 1,2-oxazolilo), isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piranilo,

50

tiopirano, piridinilo (también denominado piridilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo (también denominado 1H-indolilo), azaindolilo, indazolilo (también denominado 2H-indazolilo), azaindazolilo, isoindolilo, indolizino, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo (también denominado 1H-benzoimidazolilo), benzotiazolilo, benzoxazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-c]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 7H-purinilo, 9H-purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, acridinilo y similares, y sus homólogos y regioisómeros asociados. Un radical heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en un miembro del anillo de átomos de carbono o nitrógeno donde lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un radical de estructura de anillo de átomos de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado en el que uno o más miembros del anillo de átomos de carbono han sido reemplazados, donde se permite por la estabilidad estructural, con un heteroátomo, tal como un átomo de O, S o N, incluyendo, sin limitación, oxirano, oxetano, azetidino, dihidrofuranilo, tetrahydrofuranilo, dihidrotienilo, tetrahydrotienilo, pirrolidino, dihidropirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, dihidroimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, triazolinilo, triazolidinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tetrazolinilo, tetrazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-pirano, dihidro-piridinilo, tetrahydro-piridinilo, dihidro-pirimidinilo, tetrahydro-pirimidinilo, dihidro-pirazinilo, tetrahydropirazinilo, dihidro-piridazinilo, tetrahydro-piridazinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidro-triazinilo, tetrahydro-triazinilo, hexahidro-triazinilo, 1,4-diazepano, dihidro-indolilo, indolinilo, tetrahydro-indolilo, dihidro-indazolilo, tetrahydro-indazolilo, dihidro-isoindolilo, dihidro-benzofuranilo, tetrahydro-benzofuranilo, dihidro-benzotienilo, tetrahydro-benzotienilo, dihidro-benzoimidazolilo, tetrahydro-benzoimidazolilo, dihidro-benzoxazolilo, tetrahydro-benzoxazolilo, dihidro-benzoxazinilo, tetrahydro-benzoxazinilo, benzo[1,3]dioxolilo (también denominado 1,3-benzodioxolilo), benzo[1,4]dioxanilo (también denominado 1,4-benzodioxanilo o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), benzo[1,4]dioxinilo (también denominado 1,4-benzodioxinilo), 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, dihidro-purinilo, tetrahydro-purinilo, dihidro-quinolinilo, tetrahydro-quinolinilo, dihidro-isoquinolinilo, tetrahydro-isoquinolinilo, dihidro-quinazolinilo, tetrahydro-quinazolinilo, dihidro-quinoxalinilo, tetrahydro-quinoxalinilo y similares, y sus homólogos asociados. Un radical heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido en un miembro del anillo de átomos de carbono o nitrógeno donde lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término " $B(OR_8)_2$ " se refiere a un radical de la fórmula: $-B[(-OH)(-OH)]$ cuando R_8 es hidrógeno; o $-B[(-OH)(-O-\text{alquilo } C_{1-8})]$ cuando R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-8} ; o $-B[(-O-\text{alquil } C_{1-8})(-O-\text{alquilo } C_{1-8})]$ cuando R_8 es alquilo C_{1-8} .

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-8} -alquilo C_{1-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $-\text{alquil } C_{1-8}-O-\text{alquilo } C_{1-8}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-8} -alquil C_{1-8} -amino" se refiere a un radical de la fórmula: $-\text{NH}-\text{alquil } C_{1-8}-O-\text{alquilo } C_{1-8}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-8} -alqueno C_{2-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $-\text{alquénil } C_{2-8}-O-\text{alquilo } C_{1-8}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-8} -alquino C_{2-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $-\text{alquínil } C_{2-8}-O-\text{alquilo } C_{1-8}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-8} -carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: $-C(O)-O-\text{alquilo } C_{1-8}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-8} -carbonil-alquilo C_{1-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $-\text{alquil } C_{1-8}-C(O)-O-\text{alquilo } C_{1-8}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-8} -carbonil-amino" se refiere a un radical de la fórmula: $-\text{NH}-C(O)-O-\text{alquilo } C_{1-8}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-8} -carbonil-amino-alquilo C_{1-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $-\text{alquil } C_{1-8}-\text{NH}-C(O)-O-\text{alquilo } C_{1-8}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C_{1-8} -imino-alquilo C_{1-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $-\text{alquil } C_{1-8}(=\text{N}-O-\text{alquilo } C_{1-8})$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C_{1-8} -amino" se refiere a un radical de la fórmula: $-\text{NH}-\text{alquilo } C_{1-8}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión " $(\text{alquil } C_{1-8})_2\text{-amino}$ " se refiere a un radical de la fórmula: $-(\text{alquil } C_{1-8})_2\text{-amino}$.

N(alquilo C₁₋₈)₂.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C₁₋₈-NH-alquilo C₁₋₈.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "(alquil C₁₋₈)₂-amino-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C₁₋₈-N(alquilo C₁₋₈)₂.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-amino-alquil C₁₋₈-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquil C₁₋₈-NH-alquil C₁₋₈.

Como se usa en el presente documento, la expresión "(alquil C₁₋₈)₂-amino-alquil C₁₋₈-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquil C₁₋₈-N(alquilo C₁₋₈)₂.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-amino-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-NH-alquilo C₁₋₈.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "(alquil C₁₋₈)₂-amino-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-N(alquil C₁₋₈)₂.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-amino-carbonil-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-NH-alquilo C₁₋₈.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "(alquil C₁₋₈)₂-amino-carbonil-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-N(alquilo C₁₋₈)₂.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-amino-sulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -SO₂-NH-alquilo C₁₋₈.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "(alquil C₁₋₈)₂-amino-sulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -SO₂-N(alquilo C₁₋₈)₂.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-amino-sulfonil-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-SO₂-NH-alquilo C₁₋₈.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "(alquil C₁₋₈)₂-amino-sulfonil-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-SO₂-N(alquilo C₁₋₈)₂.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-alquilo C₁₋₈.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-carbonil-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-alquilo C₁₋₈.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-carbonil-amino-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C₁₋₈-NH-C(O)-alquilo C₁₋₈.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-carbonil-oxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-C(O)-alquilo C₁₋₈.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-carbonil-oxi-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C₁₋₈-O-C(O)-alquilo C₁₋₈.

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-sulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -SO₂-alquilo C₁₋₈.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁₋₈-tio" se refiere a un radical de la fórmula: -S-alquilo C₁₋₈.

60 Como se usa en el presente documento, la expresión "amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH₂.

Como se usa en el presente documento, la expresión "amino-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C₁₋₈-NH₂.

65 Como se usa en el presente documento, la expresión "amino-alquil C₁₋₈-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquil C₁₋₈-NH₂.

Como se usa en el presente documento, la expresión "amino-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-NH_2 .

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión "amino-carbonil-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-NH_2 .

Como se usa en el presente documento, la expresión "amino-sulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-SO}_2\text{-NH}_2$.

- 10 Como se usa en el presente documento, la expresión "amino-sulfonil-amino" se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-NH-SO}_2\text{-NH}_2$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "aril-alquilo C_{1-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-alquil C}_{1-8}\text{-arilo}$.

- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "aril-alquil C_{1-8} -amino" se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-NH-alquil C}_{1-8}\text{-arilo}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "aril-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-arilo .

- 20 Como se usa en el presente documento, la expresión "carboxilo" se refiere a un radical de la fórmula: -COOH , -C(O)OH o $\text{-CO}_2\text{H}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "formilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-H .

- 25 Como se usa en el presente documento, la expresión "formil-oxilo" se refiere a un radical de la fórmula: -O-C(O)-H .

Como se usa en el presente documento, los términos "halo" o "halógeno" se refieren a un radical de átomo de halógeno, incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo.

- 30 Como se usa en el presente documento, la expresión "halo-alcoxi C_{1-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-O-alquil C}_{1-8}\text{-halo}$, en donde alquilo C_{1-8} puede estar parcial o completamente sustituido donde lo permitan las valencias disponibles con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, halo-alcoxi C_{1-8} incluye halo-alcoxi C_{1-8} , halo-alcoxi C_{1-4} y similares.

- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión "halo-alcoxi C_{1-8} -carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-C(O)-O-alquil C}_{1-8}\text{-halo}$.

- 40 Como se usa en el presente documento, la expresión "halo-alquilo C_{1-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-alquil C}_{1-8}\text{-halo}$, en donde alquilo C_{1-8} puede estar parcial o completamente sustituido donde lo permitan las valencias disponibles con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, halo-alquilo C_{1-8} incluye halo-alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-4} y similares.

- 45 Como se usa en el presente documento, la expresión "halo-alquil C_{1-8} -carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-C(O)-alquil C}_{1-8}\text{-halo}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "halo- C_{1-8} alquil-sulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-SO}_2\text{-alquil C}_{1-8}\text{-halo}$.

- 50 Como se usa en el presente documento, la expresión "halo-alquil C_{1-8} -tio" se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-S-alquil C}_{1-8}\text{-halo}$.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heteroaril-alquilo C_{1-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-alquil C}_{1-8}\text{-heteroarilo}$.

- 55 Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxil-alcoxi C_{1-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-O-alquil C}_{1-8}\text{-OH}$, en donde alquilo C_{1-8} puede estar parcial o completamente sustituido donde lo permitan las valencias disponibles con uno o más radicales hidroxilo.

- 60 Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxil-alquilo C_{1-8} " se refiere a un radical de la fórmula: $\text{-alquil C}_{1-8}\text{-OH}$, en donde alquilo C_{1-8} puede estar parcial o completamente sustituido donde lo permitan las valencias disponibles con uno o más radicales hidroxilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxil-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-OH .

- 65 Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxil-alquil C_{1-8} -amino" se refiere a un radical de la fórmula:

-NH-alquil C₁₋₈-OH.

Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C₁₋₈-NH-alquil C₁₋₈-OH.

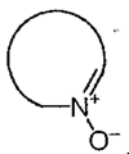
Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquil C₁₋₈-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-alquil C₁₋₈-NH-alquil C₁₋₈-OH.

Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxil-imino-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C₁₋₈(=N-OH).

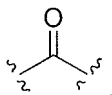
Como se usa en el presente documento, la expresión "imino" se refiere a un radical de la fórmula: =NH.

Como se usa en el presente documento, la expresión "imino-alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C₁₋₈(=NH).

Como se usa en el presente documento, la expresión "N-óxido" se refiere a un resto de la fórmula:



Como se usa en el presente documento, la expresión "oxo" se refiere a un resto de la fórmula:



Como se usa en el presente documento, la expresión "P(O)(R₇)₂-amino" se refiere a un radical de las fórmulas: -NH-P(O)(-O-alquil C₁₋₈)(OH) cuando R₇ es independientemente hidroxilo y (alcoxi C₁₋₈)_n, donde n es 1; o -NH-P(O)(OH)₂ cuando R₇ es hidroxilo; o -NH-P(O)(-O-alquilo C₁₋₈)₂ cuando R₇ es (alcoxi C₁₋₈)_n, donde n es 1.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituyente" significa variables posicionales en los átomos de una molécula núcleo que están unidos en una posición de átomo designada, reemplazando uno o más átomos de hidrógeno en el átomo designado, siempre que el átomo de unión no supere la valencia disponible o la valencia compartida, de modo que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Por consiguiente, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Se supone que cualquier átomo de carbono, así como heteroátomo con un nivel de valencia que parezca no estar satisfecho como se describe o se muestra en el presente documento tiene un número suficiente de átomo/s de hidrógeno para satisfacer las valencias descritas o mostradas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "y similares", en referencia a las definiciones de términos químicos proporcionadas en el presente documento, significa que las variaciones en las estructuras químicas que podrían esperarse por un experto en la materia incluyen, sin limitación, isómeros (incluyendo isómeros estructurales de posición, de cadena o de ramificación), hidratación de sistemas de anillos (incluyendo saturación o insaturación parcial de estructuras de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos) y todas las demás variaciones donde esté permitido por las valencias disponibles, que den como resultado un compuesto estable.

Para los propósitos de esta descripción, cuando una o más variables sustituyentes para un compuesto de Fórmula (I) incluyen funcionalidades incorporadas en un compuesto de Fórmula (I), cada funcionalidad que aparece en cualquier ubicación dentro del compuesto desvelado puede seleccionarse independientemente, y según sea apropiado, estar independiente y/u opcionalmente sustituida.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "seleccionado independientemente", o "cada uno seleccionado" se refiere a variables funcionales de una lista de sustituyentes que pueden estar unidas más de una vez en la estructura de una molécula central, donde el patrón de sustitución, en cada aparición, es independiente del patrón en cualquier otra aparición. Además, se entiende que el uso de una variable sustituyente genérica en una estructura central de un compuesto descrito en el presente documento incluye el reemplazo del sustituyente genérico con sustituyentes de especies que se incluyen dentro del género en particular, por ejemplo, el arilo se puede reemplazar con fenilo o naftalenilo, y similares, de manera que el compuesto resultante se incluirá dentro del alcance de los compuestos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que las variables, grupos, radicales o restos sustituyentes especificados representan el alcance del género y pueden seleccionarse independientemente según sea necesario para reemplazar uno o más átomos de hidrógeno en el átomo designado de unión de una molécula central.

5 Como se usan en el presente documento, las expresiones "compuesto estable" o "estructura estable" significan un compuesto que es suficientemente robusto para aislarse hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y sus formulaciones en un agente terapéutico eficaz.

10 Los nombres de los compuestos usados en el presente documento se obtuvieron usando el software ACD Labs Index Name proporcionado por ACD Labs y/o el software ChemDraw Ultra proporcionado por CambridgeSoft. Cuando el nombre del compuesto desvelado en el presente documento entra en conflicto con la estructura representada, la estructura que se muestra sustituirá al uso del nombre para definir el compuesto previsto.

15 Formas de los compuestos

Como se usa en el presente documento, la expresión "forma" significa un compuesto de Fórmula (III) seleccionado entre un ácido libre, una base libre, una sal, un éster, un hidrato, un solvato, un quelato, un clatrato, un polimorfo, un isotópologo, un estereoisómero, un racemato, un enantiómero, un diastereoisómero o un tautómero del mismo.

20 En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre una sal, un isotópologo, un estereoisómero, un racemato, un enantiómero, un diastereoisómero o un tautómero del mismo.

25 En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre un ácido libre, un isotópologo, un estereoisómero, un racemato, un enantiómero, un diastereoisómero o un tautómero del mismo.

30 En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (III) se selecciona entre una base libre, un isotópologo, un estereoisómero, un racemato, un enantiómero, un diastereoisómero o un tautómero del mismo.

35 En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (III) es un ácido libre, una base libre o una sal del mismo.

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (III) es un isotópologo del mismo.

40 En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (III) es un estereoisómero, un racemato, un enantiómero o un diastereómero del mismo.

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (III) es un tautómero del mismo.

45 En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (III) es una forma farmacéuticamente aceptable.

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, el compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo se aísla para el uso.

50 Como se usa en el presente documento, el término "aislado" significa el estado físico de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo después de que haya sido aislado y/o separado y/o purificado a partir de un proceso sintético (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción) o fuente natural o combinación de los mismos de acuerdo con un proceso o procesos de aislamiento, separación o purificación descritos en el presente documento o que son bien conocidos por el experto (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares) con suficiente pureza para caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas por el experto.

60 Como se usa en el presente documento, el término "protegido" significa que un grupo funcional en un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo está en una forma modificada para evitar reacciones secundarias no deseadas del grupo funcional cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la materia, así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis" (2007), Wiley, Nueva York.

65 También se contemplan los profármacos y solvatos de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa que un grupo funcional de un compuesto de Fórmula (III) está en una forma (por ejemplo, que actúa como un precursor de fármaco activo o inactivo) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto activo o más activo de Fórmula (III) o una forma del mismo. La transformación puede tener lugar mediante diferentes mecanismos (por ejemplo, mediante procesos químicos metabólicos y/o no metabólicos), tales como, por ejemplo, por hidrólisis y/o metabolismo en sangre, hígado y/u otros órganos y tejidos. Un análisis del uso de profármacos es proporcionado por V. J. Stella, *et. al.*, "Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges y Rewards", *American Association of Pharmaceutical Scientists y Springer Press*, 2007.

En un ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo funcional tal como alquilo y similares. En otro ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo contiene un grupo funcional de alcohol, se puede formar un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo funcional tal como alquilo o carbonilo y similares. En otro ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo contiene un grupo funcional de amina, se puede formar un profármaco mediante la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de amina con un grupo funcional tal como alquilo o carbonilo sustituido.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (III) o una forma del mismo incluyen aquellos compuestos sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfonato (por ejemplo, un ácido fosforamídico usado para derivar un ácido fosforamídico) y ésteres de mono-, di- o trifosfato además sustituidos con alquilo, cuando sea apropiado. Como se describe en el presente documento, se entiende por un experto en la materia que uno o más de dichos sustituyentes pueden usarse para proporcionar un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo como un profármaco.

Los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos pueden ser sales, que pretenden incluirse dentro del alcance de la presente memoria descriptiva. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo en el presente documento incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal o sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitarse a, una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, aunque no de forma limitativa, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas"), y estos se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento.

La expresión "sal (o sales) farmacéuticamente aceptable/s", como se usa en el presente documento, significa aquellas sales de compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritas en el presente documento que son seguras y eficaces (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) para su uso en mamíferos, y que poseen actividad biológica, aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de Fórmula (III) se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (III) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen una o más sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento. Las realizaciones de sales de adición de ácidos incluyen, aunque no de forma limitativa, sal acetato, fosfato de ácido, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bitartrato, borato, butirato, cloruro, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gentisinato, gluconato, isonicotinato, lactato, maleato, metanosulfonato, naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, fosfato, propionato, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato (también conocido como tosilato), trifluoroacetato, sal de ácido trifluoroacético y similares. Una o más realizaciones de sales de adición de ácidos incluyen sal cloruro, clorhidrato, diclorhidrato, triclorhidrato, bromhidrato, acetato, diacetato, metanosulfonato, sulfato, trifluoroacetato, sal de ácido trifluoroacético y similares. Más realizaciones particulares incluyen una sal cloruro, clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, metanosulfonato, sulfato, trifluoroacetato, sal de ácido trifluoroacético y similares.

En ciertas realizaciones de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento, el compuesto se aísla en una forma de sal, en donde el compuesto está conjugado con la sal en una proporción representada como, en un ejemplo no limitativo, "compuesto:sal (A:B)", en donde "A" y "B" representan los equivalentes del compuesto con respecto a la sal en la forma aislada.

Además, los ácidos que se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos son analizados, por ejemplo, por P. Stahl *et al.*, Camille G. (eds.) "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use". (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al.*, "The Practice of Medicinal Chemistry" (1996), Academic Press, Nueva York; y en "The Orange Book" (Food & Drug Administration, Washington, D. C. en su sitio web).

Las sales básicas adecuadas incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de aluminio, amonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y dietanolamina. Ciertos compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como, aunque no de forma limitativa, dicitohexilaminas, *terc*-butilaminas y similares, y con diferentes aminoácidos tales como, aunque no de forma limitativa, arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, de dietilo y de dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros, haluros de cadena (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas estas sales de ácidos y sales de bases pretenden incluirse dentro del alcance de sales farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento. Además, todas estas sales de ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la presente descripción.

Los compuestos de Fórmula (III) y formas de los mismos, pueden existir adicionalmente en una forma tautomérica. Todas estas formas tautoméricas se contemplan y pretenden incluirse dentro del alcance de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos como se describe en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, pueden existir en formas estereoisoméricas diferentes. La presente descripción pretende incluir todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (III), así como mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas.

Los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento pueden incluir uno o más centros quirales y, como tales, pueden existir en forma de mezclas racémicas (*R/S*) o en forma de enantiómeros y diastereómeros sustancialmente puros. Los compuestos también pueden existir en forma de enantiómeros (*R*) o (*S*) sustancialmente puros (cuando está presente un centro quiral). En una realización, los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento son isómeros (*S*) y pueden existir en forma de composiciones enantioméricamente puras que comprenden sustancialmente solo el isómero (*S*). En otra realización, los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento son isómeros (*R*) y pueden existir en forma de composiciones enantioméricamente puras que comprenden sustancialmente solo el isómero (*R*). Como reconocerá un experto en la materia, cuando están presentes más de un centro quiral, los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento también pueden existir en forma de isómero (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) o (*S,S*), como se define por las Recomendaciones de Nomenclatura de la IUPAC.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente puro" se refiere a compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos que consiste sustancialmente en un solo isómero en una cantidad superior o igual al 90 %, en una cantidad superior o igual al 92 %, en una cantidad superior o igual al 95 %, en una cantidad superior o igual al 98 %, en una cantidad superior o igual al 99 % o en una cantidad superior o igual al 100 % del isómero individual.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo es un enantiómero sustancialmente puro (*S*) presente en una cantidad superior o igual al 90 %, en una cantidad superior o igual al 92 %, en una cantidad superior o igual al 95 %, en una cantidad superior o igual al 98 %, en una cantidad superior o igual al 99 % o en una cantidad superior o igual al 100 %.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo es un enantiómero sustancialmente puro (*R*) presente en una cantidad superior o igual al 90 %, en una cantidad superior o igual al 92 %, en una cantidad superior o igual al 95 %, en una cantidad superior o igual al 98 %, en una cantidad superior o igual al 99 % o en una cantidad superior o igual al 100 %.

Como se usa en el presente documento, el término "racemato" se refiere a cualquier mezcla de formas isoméricas que no son "enantioméricamente puras", incluyendo mezclas tales como, sin limitación, en una proporción de aproximadamente 50/50, aproximadamente 60/40, aproximadamente 70/30 o aproximadamente 80/20, aproximadamente 85/15 o aproximadamente 90/10.

Además, los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento abarcan todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas *cis* y *trans*, así como sus mezclas, están comprendidos dentro del alcance de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias químicas mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o

crystalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral u otros métodos cromatográficos conocidos por los expertos en la materia.

Los enantiómeros también pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos (incluyendo sales, solvatos, ésteres y profármacos, y profármacos transformados de los mismos), que pueden existir debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de átomos de carbono asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, formas diastereoméricas y regioisoméricas, se contemplan dentro del alcance de la descripción del presente documento. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, estar sustancialmente exentos de otros isómeros, o pueden estar presentes en una mezcla racémica, como se describe *supra*.

El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, tiene por objeto ser igualmente de aplicación a la sal, al solvato, al éster y al profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos, isotopólogos o profármacos de los presentes compuestos.

El término "isotópologo" se refiere a compuestos enriquecidos isotópicamente de Fórmula (III) o una forma de los mismos que son idénticos a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales H², H³, C¹³, C¹⁴, N¹⁵, O¹⁸, O¹⁷, P³¹, P³², S³⁵, F¹⁸, Cl³⁵ y Cl³⁶, respectivamente, cada uno de los cuales también está dentro del alcance de la presente descripción.

Ciertas formas enriquecidas isotópicamente de compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento (por ejemplo, las marcadas con H³ y C¹⁴) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos de tritio, es decir, ³H y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como el deuterio (es decir, "enriquecido con deuterio") puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo*), aumento de la solubilidad, necesidad de dosis menores (por ejemplo, mayor biodisponibilidad) o toxicidad reducida (por ejemplo, inhibición reducida de enzimas metabólicas) y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias.

Uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento pueden existir en formas solvatadas, así como no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y la descripción del presente documento pretende incluir tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física comporta unos grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Como se usa en el presente documento, "solvato" incluye solvatos tanto en fase de solución como aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

Uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento se pueden convertir opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos se conoce en general. Un proceso típico, no limitativo, implica disolver un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo en una cantidad deseada del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura superior a la ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que luego se aíslan mediante métodos convencionales. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo, espectroscopia infrarroja, muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un solvato en el que la molécula de disolvente es agua.

Las formas polimórficas cristalinas y amorfas de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos, y de las sales, los solvatos, los ésteres y los profármacos de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos, además se pretende que estén incluidos en el alcance de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento.

Usos del compuesto

El oncogén *Bmi-1* se identificó por primera vez como parte de una región clave de inserción/activación del virus de la leucemia murina de Moloney a principios de la década de 1990 (1-6). *Bmi-1* es un miembro del grupo Polycomb (PcG) de represores de la transcripción, y fue identificado como un regulador necesario de la autorrenovación de las células madre hematopoyéticas (HSC, *Hematopoietic Stem Cell*) (76, 77). Park encontró que *Bmi-1* se expresa a un alto nivel en las HSC de ratón y ser humano purificadas, y que la ausencia de *Bmi-1*, como lo demuestran los ratones con *Bmi-1* desactivado, produce la pérdida progresiva de todos los linajes hematopoyéticos (76). Además, el trasplante de células hepáticas fetales *Bmi-1*^{-/-} del día 14,5 en ratones normales irradiados letalmente, demostró que las células eran incapaces de reconstituir las células mieloides, los linfocitos B y los linfocitos T, porque las HSC *Bmi-1*^{-/-} no pudieron renovarse (76), sobreexpresadas en muchos tipos de tumores, incluyendo la leucemia mieloide aguda, el meduloblastoma, el neuroblastoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón y el cáncer de próstata, y resultaron aumentar en malignidad (34, 78, 61, 79, 80, 65, 43). Se demostró que la pérdida de *Bmi-1* en diferentes estirpes celulares de cáncer humano a través de la interferencia de ARN específico de *Bmi-1* (ARNi) conduce a la muerte celular aguda e inhibición del crecimiento, mientras que se demostró que la pérdida de *Bmi-1* en diferentes estirpes celulares normales conduce a una inhibición moderada del crecimiento y a una muerte celular no significativa (69). Por tanto, *Bmi-1* es necesario para la supervivencia de las células cancerosas, pero tiene un efecto mínimo sobre la supervivencia de las células normales.

Posteriormente, se ha demostrado que *Bmi-1* actúa como un oncogén experimentalmente, y ha demostrado ser particularmente potente junto con c-myc para iniciar el linfoma en ratones (7, 8). El papel de *Bmi-1* en la linfomagénesis se ha atribuido parcialmente a la represión de la transcripción del locus INK4a (que contiene los genes p16^{INK4A} and p14^{ARF}), conduciendo al mantenimiento del cáncer y a la proliferación de células tumorales, y a la prevención de la diferenciación (7, 9). La pérdida de expresión del locus INK4a debido al silenciamiento del promotor se ha estudiado ampliamente, y es importante para la progresión y el pronóstico de muchos tipos de cánceres hematológicos (10,11). En ocasiones, el locus INK4a se pierde por delección en la leucemia y el linfoma (12, 13).

Sin embargo, se ha demostrado que *Bmi-1* desempeña un papel en la tumorigénesis en modelos que carecen del locus INK4a, lo que indica que otros locus importantes en el cáncer están regulados por esta proteína (14). Los resultados experimentales han demostrado además que la pérdida de *Bmi-1* induce la detención del crecimiento y la senescencia en las células de fibrosarcoma que se sabe que carecen de INK4a (15). También hay evidencia de que *Bmi-1* es importante para la vía hedgehog (Hh) en el cáncer de mama. La activación de la señalización de Hh aumenta la expresión de *Bmi-1*, mientras que la regulación a la baja de *Bmi-1* (a través de ARNi) anula los efectos de la señalización de Hh en la formación de mamósferas *in vitro* e inhibe el desarrollo ductal/alveolar en ratones (16). Un trabajo reciente ha demostrado el papel de *Bmi-1* en la regulación de la expresión del gen Hox. La desactivación de *Bmi-1* provocó una pérdida global y específica de los locus de la ubiquitinación de H2A, regulación al alza del gen HoxC5 e inhibición del crecimiento de células HeLa (17). Otro estudio demostró que E2F6 y *Bmi-1* cooperan en la regulación de la expresión del gen Hox (particularmente, Hox C10 y B9) y, por consecuencia, afectan al desarrollo del esqueleto axial, pero no en la represión del locus Ink4a-Arf. Estos hallazgos subrayan la importancia de la interacción de E2F6-*Bmi-1*, y sugieren que los locus Hox e Ink4a-Arf están regulados por mecanismos dependientes de *Bmi-1* algo diferentes (18). La investigación actual sugiere que *Bmi-1* tiene diferentes roles dependiendo de los tipos de células y/o etapas de desarrollo. Quedan por identificar otros genes regulados por *Bmi-1*.

Bmi-1 ha resultado expresarse a un nivel alto en las neoplasias, tales como los linfomas difusos de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma no Hodgkin de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, carcinoma de hígado, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de mama y meduloblastoma. El estudio de ratones con desactivación de *Bmi-1* ha revelado que *Bmi-1* es necesario para la autorrenovación de las células madre hematopoyéticas normales y leucémicas.

Además, existen pruebas que vinculan los niveles de *Bmi-1* con los tipos de tumores sanguíneos, particularmente, el linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfoma de Hodgkin (21-23), linfoma no Hodgkin, algunos linfomas de linfocitos T (2, 24-31), leucemia mieloide aguda y T-ALL (32-35). Raaphorst *et al.* observaron que, en el linfoma de Hodgkin, las células de Reed-Sternberg (HRS) expresan conjuntamente *Bmi-1*, EZH2 y Mib-1/Ki-67. Debido a que se cree que las células HRS se originan a partir de linfocitos del centro germinal que expresan *Bmi-1*, dichos linfocitos deberían perder la capacidad de expresar *Bmi-1* (y ganar la capacidad de expresar EZH2) a medida que se diferencian. Estas observaciones sugieren que el linfoma de Hodgkin está asociado con la expresión aberrante conjunta de *Bmi-1* y EZH2 en estas células (22). Una evaluación de las poblaciones de células madre de leucemia mieloide aguda realizada por van Gosliga *et al.* (36) mostró que las células CD34⁺/CD38⁻ capaces de formar colonias de adoquines leucémicos en un sustrato de médula ósea a través de al menos dos series de expansión representaban una minoría extrema de la población de células. Un análisis más detallado mostró que esta población de células expresa altos niveles de ARNm de *Bmi-1* y que puede establecer una leucemia agresiva en ratones, mientras que las células que tienen niveles más bajos de ARNm de *Bmi-1* no pueden hacerlo (36). Dichos estudios implican a *Bmi-1* en el crecimiento tumoral y la supervivencia celular, y sugieren una función central en el inicio del tumor y el mantenimiento del cáncer y las células madre tumorales.

Se ha demostrado que los niveles de *Bmi-1* tienen relevancia en el pronóstico de varios tipos de tumores. Un ejemplo de esto se encuentra en la leucemia mieloide aguda basándose en los resultados de un estudio que evaluó el valor de pronóstico de niveles altos de *Bmi-1* en 64 pacientes (32). Basándose en el valor de la mediana de *Bmi-1* (54,58 %), se dividieron los pacientes en dos grupos y se monitorizó su supervivencia. Los pacientes con menor positividad de *Bmi-1* (<55 %, n = 33) tuvieron una supervivencia general significativamente más prolongada ($p = 0,0001$), una supervivencia sin recaídas ($p = 0,0072$) y una duración de la remisión ($p = 0,0065$) en comparación con los pacientes con niveles más altos de *Bmi-1* (> 55 %, n = 31, respectivamente), independientemente del grupo de edad (32). De manera similar, Van Galen *et al.* (37) han demostrado que los niveles de *Bmi-1* tienen un alto valor de pronóstico de los linfomas difusos de linfocitos B grandes (DLBGB) (37). Las células neoplásicas en los casos de DLBGB se originan a partir de linfocitos B del centro germinal (BCG) o sus descendientes (38). Los análisis de micromatriz recientes han demostrado que algunos DLBGB se parecen fenotípicamente a los linfocitos BCG no neoplásicos, mientras que algunos muestran un perfil de expresión similar al de los linfocitos B activados (LBA) (39).

Además, los pacientes con un fenotipo similar a BCG tienen un pronóstico considerablemente mejor que aquellos con un fenotipo similar a LBA (40). *Bmi-1* se identificó como uno de los genes que distinguen el DLBGB de tipo LBA (39),(41). Otros grupos han relacionado los niveles elevados de *Bmi-1* con un mal pronóstico en el linfoma de células del manto (LCM), el linfoma no Hodgkin y otras leucemias (22, 26, 27, 29, 42-44), así como muchos otros tipos de tumores, incluyendo el neuroblastoma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, y cánceres de mama, colorrectal, próstata, pulmón, gástrico y de glándulas salivales (45-57). También se ha demostrado que la pérdida de expresión del locus *INK4A* tiene valor de pronóstico (12, 13). Tomados en conjunto, estos datos implican con fuerza a *Bmi-1* en el cáncer, y sugieren que inhibir la proliferación celular descontrolada mediante la inhibición de la función de *Bmi-1* y la reducción del nivel de *Bmi-1* en una célula cancerosa, célula tumoral, célula madre cancerosa o célula madre tumoral tendrá un efecto terapéutico beneficioso en pacientes con múltiples tipos de cáncer, particularmente, en aquellos afectados por cánceres hematológicos.

Por ejemplo, el LCM es un linfoma no Hodgkin de linfocitos B raro, agresivo e incurable que es refractario (es decir, resistente a la quimioterapia convencional) y que está asociado con un mal pronóstico. El LCM se caracteriza por la translocación de t(11; 14)(q13; q32), que da lugar a la amplificación y sobreexpresión del gen del grupo polycomb *Bmi-1*, que normalmente funciona para la autorrenovación de las células madre hematopoyéticas, pero que tiene la capacidad de inducir tumores cuando se sobreexpresa.

El mieloma múltiple es otra neoplasia maligna de linfocitos B mortal, caracterizada por la acumulación de células plasmáticas anómalas en la médula ósea. La terapia convencional para el mieloma múltiple es similar al curso para el LCM, y normalmente consiste en quimioterapia combinada que suele generar una tasa de respuesta del 60-70 %. Sin embargo, la mayoría de los pacientes finalmente recaerán, dejando a los pacientes con opciones terapéuticas limitadas. El perfilado reciente de la expresión génica de las células de mieloma múltiple reveló una expresión elevada de *Bmi-1* en comparación con el de las células plasmáticas normales, según lo confirmado por inmunotransferencia.

Se ha demostrado que *Bmi-1* está regulado a nivel de transcripción por una serie de factores que incluyen SALL4, FoxM1, c-Myc, E2F-1 y Mel18. *Bmi-1* y SALL4 son oncogenes putativos que modulan la pluripotencia de las células madre y desempeñan un papel en la leucemigénesis (también denominada leucemogénesis). También se ha demostrado que el Sall4 murino desempeña un papel esencial en el mantenimiento de las propiedades de las células madre embrionarias (ES, *Embryonic Stem*) y en el control del destino de la masa celular interna primitiva. Yang *et al.* demostraron que la transcripción del promotor de *Bmi-1* es activada de manera notable por SALL4 de una manera dependiente de la dosis (35). El factor de transcripción de caja de Forkhead FoxM1 se expresa en las células en proliferación, y se ha demostrado que regula al alza los niveles de *Bmi-1* en células NIH 3T3 transformadas en respuesta al estrés oxidativo mediante la activación de c-myc (58). El homólogo de *Bmi-1*, Mel18, actúa como un potente represor de la expresión de *Bmi-1*. La región promotora de *Bmi-1* contiene una caja E funcional a través de la que c-Myc y Mel-18 pueden regular la expresión de *Bmi-1*. Dado que Mel18 regula a la baja la expresión de c-Myc, y que *Bmi-1* es una diana de c-Myc, estos datos sugieren que Mel18 regula la expresión de *Bmi-1* mediante la represión de c-Myc durante la senescencia celular y, por tanto, enlaza la función de c-Myc y polycomb (59). De manera similar, un informe reciente sugiere que E2F-1 también puede regular los niveles de *Bmi-1* en el neuroblastoma (60). El promotor de *Bmi-1* contiene un sitio de unión putativo de E2F necesario para la activación de una construcción indicadora dependiente del promotor de *Bmi-1* por E2F-1. No se ha informado del control posterior a la transcripción ni posterior a la traducción de la producción de *Bmi-1*.

Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos descritos en el presente documento activan la vía apoptótica determinada por la expresión de anexina-V, así como la escisión de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), y caspasa-9 y caspasa-7. Los análisis del ciclo celular de las células tratadas con estos compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos han demostrado además un bloqueo en la fase G₂/M seguido por el desarrollo de poliploidía. Estos hallazgos sugieren que *Bmi-1* también puede desempeñar un papel en la reparación del ADN y/o la regulación de la mitosis. Los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos descritos en el presente documento son inhibidores útiles de la función de *Bmi-1* y provocan una reducción en el nivel de proteína *Bmi-1* y, por tanto, son posibles agentes terapéuticos para cualquier célula cancerosa, célula tumoral, célula madre cancerosa o célula madre tumoral que sobreexpresa *Bmi-1*. Además, los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos descritos en el presente documento inhiben la función de *Bmi-1* y reducen los niveles de *Bmi-1* en entornos

de células madre cancerosas y células madre tumorales y, por lo tanto, son útiles para dirigirse a poblaciones de células cancerosas que se ha demostrado que son resistentes a las terapias actuales (por ejemplo, tales como las que usan agentes quimioterapéuticos de moléculas grandes y pequeñas, y radioterapia, así como terapias dirigidas que funcionan principalmente dañando indiscriminadamente las células mitóticas).

Como se usa en el presente documento, la forma en cursiva de "*Bmi-1*", a menos que se especifique lo contrario o que quede claro en el contexto de la memoria descriptiva, se refiere al gen *Bmi-1*. La forma no en cursiva de "Bmi-1", la forma en mayúsculas de "BMI-1" o la expresión "proteína Bmi-1", a menos que se especifique lo contrario o que quede claro en el contexto de la memoria descriptiva, se refieren colectivamente a la proteína Bmi-1.

Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de Bmi-1" o la frase (o variaciones de la misma) "inhiben la función de Bmi-1 y reducen el nivel de Bmi-1" se refieren a la inhibición posterior a la traducción de la función de la proteína Bmi-1 y su posterior degradación, que genera niveles reducidos de proteína Bmi-1 presente en un ambiente tumoral que incluye, aunque no de forma limitativa, entornos *in vitro* e *in vivo* que comprenden células madre cancerosas o células madre tumorales, o células madre cancerosas y células madre tumorales.

De acuerdo con la presente descripción, los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos que inhiben la función de Bmi-1 y reducen el nivel de Bmi-1 también inhiben la proliferación de células tumorales *in vitro* e *in vivo*, y potencian la sensibilidad de las poblaciones intrínsecamente resistentes (por ejemplo, "células madre cancerosas", "células madre tumorales" o ambas) a los fármacos quimioterápicos. Se ha informado de una expresión elevada de Bmi-1 humana en múltiples muestras de cáncer y estirpes celulares de cáncer (2, 42, 51, 56, 61-68). Los solicitantes han identificado compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos que inhiben la función de Bmi-1 y reducen el nivel de Bmi-1 *in vitro* e *in vivo*, con la inhibición concurrente del crecimiento de células tumorales y el crecimiento de xenoinjertos *in vivo*.

Una realización descrita en el presente documento se dirige a un método de inhibición de la función de Bmi-1 y reducción del nivel de Bmi-1 para tratar un cáncer mediado por Bmi-1 en un sujeto que lo necesita, que comprende poner en contacto una célula que tiene niveles elevados de Bmi-1 del sujeto con una cantidad de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la célula se selecciona entre una célula cancerosa, célula tumoral, célula madre cancerosa o célula madre tumoral, determinar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo que inhiba la función de Bmi-1 en la célula y, posteriormente, administrar la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo al sujeto.

Otra realización descrita en el presente documento se dirige a un método de inhibición de la función de Bmi-1 y reducción del nivel de Bmi-1 para tratar un cáncer mediado por Bmi-1 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo.

Otra realización descrita en el presente documento se dirige a un método de tratamiento de un cáncer mediado por Bmi-1 en un sujeto que lo necesita, que comprende poner en contacto una célula que tiene niveles elevados de Bmi-1 del sujeto con una cantidad de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la célula se selecciona entre una célula cancerosa, célula tumoral, célula madre cancerosa o célula madre tumoral.

Otra realización descrita en el presente documento se dirige a un método que comprende además poner en contacto una célula que tiene niveles elevados de Bmi-1 del sujeto con una cantidad del compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la célula se selecciona entre una célula cancerosa, célula tumoral, célula madre cancerosa o célula madre tumoral, determinar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo que inhiba la función de Bmi-1 en la célula y, posteriormente, administrar la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo al sujeto.

Otra realización descrita en el presente documento se dirige a un método en donde la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo determinada para inhibir la función de Bmi-1 en la célula en contacto reduce los niveles de Bmi-1 en la célula en contacto.

Una realización del método descrito en el presente documento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo para inhibir la función de Bmi-1 en una célula cancerosa *in vivo* o *in vitro*, en una célula tumoral *in vivo* o *in vitro*, en una población de células madre cancerosas *in vivo* o *in vitro*, o en una población madre tumoral *in vivo* o *in vitro*.

Una realización del método descrito en el presente documento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo para reducir el nivel de Bmi-1 en una célula cancerosa *in vivo* o *in vitro*, en una célula tumoral *in vivo* o *in vitro*, en una población de células madre cancerosas *in vivo* o *in vitro*, o en una población madre tumoral *in vivo* o *in vitro*.

Una realización del método descrito en el presente documento comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo para inhibir la proliferación de células cancerosas, proliferación de células tumorales, proliferación de células madre cancerosas o proliferación de células madre tumorales.

Una realización descrita en el presente documento incluye el uso de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo en la fabricación de un medicamento para inhibir la función de Bmi-1 y reducir el nivel de Bmi-1 a fin de tratar un cáncer mediado por Bmi-1 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del medicamento al sujeto.

Sin quedar ligados a teoría alguna, cualquier tipo de cáncer mediado por o dependiente de la presencia de Bmi-1 sobreexpresada puede tratarse de acuerdo con el uso pretendido de los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a células en las que Bmi-1 se expresa o se sobreexpresa de manera aberrante, y la célula depende de Bmi-1 para sobrevivir o proliferar. Sin quedar ligados a teoría alguna, las células pueden ser de tipo madre o más diferenciadas, pero la célula depende de Bmi-1 para permitir la división celular descontrolada y desarrollar resistencia a los agentes quimioterapéuticos citotóxicos.

En otra realización, la expresión "un cáncer mediado por Bmi-1" se refiere a un cáncer que se caracteriza por células o una fracción de células de un paciente con cáncer que sobreexpresan Bmi-1 en comparación con las células de un paciente libre de cáncer (es decir, un paciente sin cáncer detectable según lo determinado mediante técnicas convencionales, tales como MRI, exploración TAC, etc.). Como alternativa, la expresión se refiere a células o a una fracción de células de un paciente con cáncer que, en relación con las células del paciente con cáncer de los tejidos normales circundantes, expresan un nivel de Bmi-1 que difiera al menos en un 2 %, 4 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % más, detectado mediante cualquier método usado habitualmente en la técnica, o descrito en el presente documento, por ejemplo, en un ELISA.

Los ejemplos no limitativos de un cáncer mediado por Bmi-1 que puede tratarse con el uso previsto que se describe en el presente documento son: leucemias, tales como, aunque no de forma limitativa, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas, tales como, leucemias mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucémica, y síndrome mielodisplásico; leucemias crónicas, tales como, aunque no de forma limitativa, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia; policitemia vera; linfomas, tales como, aunque no de forma limitativa, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin; mielomas múltiples tales como, aunque no de forma limitativa, mieloma indolente, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, leucemia de células de aplacadorcitoma, aplacadorcitoma solitario y aplacadorcitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenström; gammapatía monoclonal de significado indeterminado; gammapatía monoclonal benigna; enfermedad de la cadena pesada; sarcomas óseos y de tejido conjuntivo, tales como sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma óseo, cordoma, sarcoma del periostio, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, neurilemoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial; tumores cerebrales gliales (es decir, gliomas), tales como, aunque no de forma limitativa, astrocitoma, ependimoma, oligodendroglioma, glioma del tronco cerebral, glioma óptico, glioma pontino difuso intrínseco, glioma mixto (es decir, oligoastrocitoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, linfoma de cerebro primario; cáncer de mama, incluyendo, aunque no de forma limitativa, carcinoma ductal, adenocarcinoma, carcinoma lobular (células cancerosas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; cáncer suprarrenal tal como, aunque no de forma limitativa, feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; cáncer de tiroides, tal como, aunque no de forma limitativa, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; cáncer de páncreas, tal como, aunque no de forma limitativa, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina y tumor de células de los islotes o carcinoide; cánceres de hipófisis, tales como, aunque no de forma limitativa, la enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia y diabetes insípida; cánceres oculares, tales como, aunque no de forma limitativa, melanoma ocular, tal como melanoma de iris, melanoma coroideo y melanoma del cuerpo ciliar, y retinoblastoma; cánceres vaginales, tales como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma; cáncer vulvar, tal como carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget; cánceres cervicales, tales como, aunque no de forma limitativa, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; cánceres de útero tales como, aunque no de forma limitativa, carcinoma de endometrio y sarcoma de útero; cánceres de ovario, tales como, aunque no de forma limitativa, carcinoma epitelial de ovario, tumor limítrofe, tumor de células germinales y tumor estromal; cánceres de esófago, tales como, aunque no de forma limitativa, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoideo quístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, placancercitoma, carcinoma verrugoso y carcinoma de células de avena (células cancerosas); cánceres de estómago, tales como, aunque no de forma limitativa, adenocarcinoma, hongo (polipoide), ulceración, diseminación superficial, diseminación difusa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; cánceres de colon; cánceres rectales; cánceres de hígados, tales como, aunque no de forma limitativa, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma; cánceres de vesícula biliar, tales como adenocarcinoma; colangiocarcinomas, tales como, aunque no de forma limitativa, papilar, nodular y difuso; cánceres de pulmón, tales como cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón microcítico; cánceres testiculares, tales como,

aunque no de forma limitativa, tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, carcinoma teratómico, coriocarcinoma (tumor del saco vitelino), cánceres de próstata, aunque no de forma limitativa, neoplasia intraepitelial de próstata, adenocarcinoma, leiomiocarcinoma y rhabdomiocarcinoma; cánceres del pene; cánceres orales, tales como, aunque no de forma limitativa, carcinoma de células escamosas; 5 cánceres basales; cánceres de glándulas salivales, tales como, aunque no de forma limitativa, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoidquístico; cánceres de faringe, tales como, aunque no de forma limitativa, cáncer de células escamosas y verrugoso; cánceres de piel, tales como, aunque no de forma limitativa, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de diseminación superficial, melanoma nodular, melanoma maligno lentigo, melanoma acral lentiginoso; cánceres de riñón, tales como, aunque no 10 de forma limitativa, carcinoma de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma, cáncer de células transicionales (pelvis renal y/u uréter); tumor de Wilms; cánceres de vejiga, tales como, aunque no de forma limitativa, carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma, carcinosarcoma. Además, los cánceres incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares (para más información sobre dichos trastornos, véase, Fishman *et al.*, 1985, "Medicine", 2ª Ed., J. B. Lippincott Co., Filadelfia y Murphy *et al.*, 1997, "Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, y Recovery", Viking Penguin, Penguin Books EE.UU., Inc., Estados Unidos de América).

Los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos también son útiles en el tratamiento, la prevención y/o terapia de una variedad de cánceres mediados por Bmi-1 u otras enfermedades proliferativas anómalas (donde dicha enfermedad está mediada por Bmi-1 sobreexpresado o niveles elevados de Bmi-1), que incluyen (aunque no de forma limitativa) los siguientes: carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides y piel; incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de 25 linaje linfocítico, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomiocarcinoma; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y Schwannomas; tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma, rhabdomiocarcinoma y osteosarcoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, xeroderma pigmentoso, queratoactinoma, seminoma, cáncer folicular de tiroides y teratocarcinoma. En algunas realizaciones, los cánceres asociados con las aberraciones en la apoptosis se 30 tratan de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. Dichos cánceres pueden incluir, aunque no de forma limitativa, linfomas foliculares, carcinomas con mutaciones de p53, tumores dependientes de hormonas de mama, próstata y ovario, y lesiones precancerosas tales como poliposis adenomatosa familiar y síndromes mielodisplásicos. En realizaciones específicas, el tumor maligno o los cambios disproliferativos (tales como metaplasias y displasias), o trastornos hiperproliferativos de la piel, pulmón, hígado, hueso, cerebro, estómago, colon, mama, próstata, vejiga, riñón, páncreas, ovario y/o útero son tratados de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. En otras realizaciones específicas, un sarcoma o melanoma se trata de acuerdo con los métodos 40 descritos en el presente documento.

En una realización específica, el cáncer mediado por Bmi-1 tratado como se describe en el presente documento es leucemia, linfoma o mieloma (por ejemplo, mieloma múltiple). Los ejemplos no limitativos de leucemias y otros cánceres de difusión hematológica mediados por Bmi-1 que pueden tratarse con los métodos descritos en el presente 45 documento incluyen leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia mieloblástica aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia aguda no diferenciada, leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia de células pilosas.

Los ejemplos no limitativos de linfomas mediados por Bmi-1 que se pueden tratar de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento incluyen linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de las cadenas pesadas y policitemia vera.

En otra realización, el cáncer mediado por Bmi-1 que se trata como se describe en el presente documento es un tumor sólido. Los ejemplos de tumores sólidos que pueden tratarse de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiocarcinoma, rhabdomiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, 60 cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de las vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello del útero, cáncer de útero, cáncer testicular, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, glioma, glioblastoma multiforme, 65

astrocitoma, el meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

En ciertas realizaciones, un cáncer mediado por Bmi-1 incluye, pero no se limita a, cáncer de cerebro, cáncer gástrico, cáncer hematológico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de las glándulas salivales, carcinoma colorrectal, carcinoma hepatocelular, carcinoma de hígado, carcinomas o sarcomas de mama, carcinomas o sarcomas de esófago, carcinomas o sarcomas de estómago, fibrosarcoma, glioblastoma, glioma pontino difuso intrínseco, meduloblastoma, neuroblastoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma no Hodgkin de linfocitos B, linfoma de Hodgkin, o leucemia mieloide aguda o crónica.

En ciertas realizaciones, un cáncer mediado por Bmi-1 incluye, pero no se limita a, tumores que recaen tras la terapia a pesar de las técnicas quirúrgicas y de irradiación mejoradas. La recaída del tumor puede ocurrir por varias razones, siendo una explicación verosímil la existencia de células madre cancerosas (CSC, *Cancer Stem Cells*) o células madre tumorales (células iniciadoras de tumores) en la población tumoral. Las CSC se definen como una población de células madre en relación con cualquier tipo de cáncer de sangre, cáncer de tumor sólido o cáncer metastásico. Las células madre tumorales son aquellas que se encuentran específicamente dentro de un tumor. Ambas tienen características similares a las células madre normales. Como las células madre normales, las CSC y las células madre tumorales tienen el potencial de autorrenovarse. A diferencia de las células madre normales, sin embargo, debido a la presencia sostenida de altos niveles de Bmi-1, las CSC y las células madre tumorales no logran diferenciarse terminalmente y proliferar sin control. Su capacidad mejorada de reparación del ADN también les permite volverse resistentes a los fármacos quimioterapéuticos citotóxicos diseñados para destruir las células cancerosas y células tumorales. Por lo tanto, dirigirse a las CSC y células madre tumorales que sobreexpresan Bmi-1 podría ser un enfoque para el tratamiento eficaz del cáncer. Un enfoque adicional es dirigirse a diferentes factores de transcripción responsables del mantenimiento de la capacidad de autorrenovación de las CSC y las células madre tumorales.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratamiento" o "tratando" se refieren a: (iii) prevenir que una enfermedad, un trastorno y/o una afección se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, el trastorno y/o la afección pero que aún no ha sido diagnosticado de dicha enfermedad, trastorno y/o afección; (ii) inhibir una enfermedad, un trastorno y/o una afección, es decir, detener su desarrollo; e/o (iii) aliviar una enfermedad, un trastorno y/o una afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a miembros de la especie humana, equina, porcina, bovina, murina, *rattus*, canina y felina. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero o un animal vertebrado de sangre caliente. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" puede usarse indistintamente con "sujeto" y "ser humano".

En ciertas realizaciones, El sujeto es un ser humano con una edad de 0 a 6 meses, de 6 a 12 meses, de 6 a 18 meses, de 18 a 36 meses, de 1 a 5 años, de 5 a 10 años, de 10 a 15 años, de 15 a 20 años, de 20 a 25 años, de 25 a 30 años, de 30 a 35 años, de 35 a 40 años, de 40 a 45 años, de 45 a 50 años, de 50 a 55 años, de 55 a 60 años, de 60 a 65 años, de 65 a 70 años, de 70 a 75 años, de 75 a 80 años, de 80 a 85 años, de 85 a 90 años, de 90 a 95 años o de 95 a 100 años. En algunas realizaciones, el sujeto es un bebé humano. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano en edad de empezar a caminar. En otras realizaciones, el sujeto es un niño humano. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano adulto. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano anciano.

Como se usa en el presente documento, la expresión "ser humano anciano" se refiere a un ser humano de 65 años o más; la expresión "ser humano adulto" se refiere a un ser humano de 18 años o más; la expresión "niño humano" se refiere a un ser humano de 1 a 18 años; la expresión "bebé humano" se refiere a un ser humano de recién nacido a un año de edad; y la expresión "ser humano en edad de empezar a caminar" se refiere a un ser humano de 1 a 3 años.

En ciertas realizaciones, el sujeto está en un estado inmunodeprimido o inmunocomprometido, o en riesgo de volverse inmunodeprimido o inmunocomprometido. En ciertas realizaciones, el sujeto está recibiendo o recuperándose de una terapia inmunosupresora. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene o está en riesgo de contraer cáncer, SIDA o una infección bacteriana. En ciertas realizaciones, el sujeto es, será o ha sido sometido a cirugía, quimioterapia y/o radioterapia. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene fibrosis quística, fibrosis pulmonar u otra afección que afecte a los pulmones. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene, tendrá o ha tenido un trasplante de tejido.

En algunas realizaciones, el cáncer del sujeto, debido a la sobreexpresión de Bmi-1 en las células cancerosas, células tumorales, células madre cancerosas o células madre tumorales del mismo, ha demostrado ser refractario a las terapias convencionales o de "atención estándar" (excluyendo el tratamiento con un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo), de manera que el paciente haya interrumpido la terapia convencional. En una realización, sin quedar ligados a teoría alguna, el término "refractario" significa que al menos una parte significativa de las células cancerosas, células tumorales, células madre cancerosas o células madre tumorales siguen proliferando debido a la sobreexpresión de Bmi-1, a pesar de la terapia. La determinación de si el cáncer es refractario a una terapia particular puede realizarse *in vivo* o *in vitro* mediante cualquier método conocido en la técnica para analizar el efecto de una terapia sobre las células cancerosas, células tumorales, células madre cancerosas o células madre tumorales, usando los significados aceptados en la técnica de "refractario" en dicho contexto. En ciertas realizaciones, un paciente que

tiene un cáncer refractario debido a la sobreexpresión de Bmi-1 es un paciente en el que el cáncer no responde o es resistente a una terapia convencional o de "atención estándar". En ciertas realizaciones, un paciente con cáncer refractario tiene un cáncer mediado por Bmi-1 que progresa. La progresión de la enfermedad, como falta de respuesta clínica a una terapia, se demuestra cuando el tumor o la neoplasia no se ha erradicado significativamente y/o los síntomas no se han aliviado significativamente. La determinación de si un paciente tiene un cáncer refractario mediado por Bmi-1 puede realizarse *in vivo* o *in vitro* mediante cualquier método conocido en la técnica para ensayar la eficacia de la terapia para el tratamiento del cáncer, usando los significados aceptados en la técnica de "refractario" en dicho contexto.

En ciertas realizaciones, el paciente que se va a tratar de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento es un paciente que ya está siendo tratado con antibióticos, agentes antiviricos, antifúngicos u otra terapia biológica, inmunoterapia o terapia contra el cáncer. Entre estos pacientes, se encuentran pacientes con un cáncer refractario mediado por Bmi-1 o pacientes demasiado jóvenes para las terapias convencionales. En algunas realizaciones, el paciente que se está tratando no ha recibido un tratamiento previo, no habiendo recibido ninguna terapia previa. En cualquiera de las realizaciones anteriores, un paciente que se va a tratar puede recibir una terapia de moléculas pequeñas.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo se puede administrar profilácticamente a un paciente para prevenir la aparición de cáncer mediado por Bmi-1 en un paciente con riesgo de desarrollar cáncer. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo se puede administrar terapéuticamente a un paciente que sea susceptible a reacciones adversas a terapias convencionales. En algunas realizaciones, el sujeto a quien se administra uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos no ha recibido terapia previa. En otras realizaciones, se administran uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos a un sujeto que ha recibido una terapia previa. En algunas realizaciones, el sujeto a quien se administra un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo ha interrumpido una terapia anterior debido a la falta de beneficio de la terapia, a efectos adversos de la terapia o a niveles inaceptables de toxicidad.

En algunas realizaciones, el sujeto a quien se administra uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos será o ha sido sometido a cirugía, quimioterapia, terapia con anticuerpos, terapia hormonal y/o radioterapia. En ciertas realizaciones, el paciente se ha sometido a una cirugía para extirpar el tumor o la neoplasia. En ciertas realizaciones, el sujeto tendrá, ha tenido o está recibiendo un trasplante de tejido o de órgano.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad profilácticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significan una cantidad de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo que es eficaz para inhibir la función de la proteína Bmi-1 y reducir el nivel de proteína Bmi-1, como se describe en el presente documento, y por lo tanto, producir el efecto profiláctico, terapéutico, de mejoría, inhibidor o preventivo en un cáncer mediado por Bmi-1 en un paciente que lo necesite.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz", en el contexto de la administración de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo a un paciente, se refiere a la cantidad de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo que es suficiente para lograr al menos uno o más de los siguientes efectos, según corresponda, en un paciente o en la/s célula/s del paciente: (i) inhibición de la función de la proteína Bmi-1; (ii) reducción del nivel o de la cantidad de proteína Bmi-1; (iii) reducción o mejora de la gravedad de un cáncer mediado por Bmi-1 o un síntoma asociado con el mismo; (iv) prevención de la progresión de un cáncer mediado por Bmi-1 o un síntoma asociado con el mismo; (v) regresión de un cáncer mediado por Bmi-1 o un síntoma asociado con el mismo; (vi) prevención del desarrollo o de la aparición de un cáncer mediado por Bmi-1 o un síntoma asociado con el mismo; (vii) prevención de la recurrencia de un cáncer mediado por Bmi-1 o un síntoma asociado con un cáncer mediado por Bmi-1; (viii) reducción de la duración de un síntoma asociado con un cáncer mediado por Bmi-1; (ix) reducción o eliminación de la población de células madre cancerosas o de células madre tumorales; (x) reducción o eliminación del crecimiento de un tumor o una neoplasia que sobreexpresa Bmi-1; (xi) reducción o eliminación de la proliferación de células cancerosas o células tumorales; (xii) reducción o eliminación de la formación de un tumor o una neoplasia que sobreexpresa Bmi-1; (xiii) erradicación o control de un cáncer primario, regional y/o metastásico mediado por Bmi-1; (xiv) reducción de la mortalidad de los pacientes; (xv) mayor número de pacientes en remisión; (xvi) aumento de la duración de la remisión en los pacientes; (xvii) el tamaño de un tumor o de una neoplasia que sobreexpresa Bmi-1 se mantiene o se controla de manera que el tamaño no aumente o aumente menos que el tamaño del tumor tras la administración de una terapia convencional, medido mediante métodos convencionales disponibles para un experto en la materia, tales como MRI, exploración por rayos X y TAC; (xviii) mayor retraso en la progresión de la enfermedad; (xix) aumento de la supervivencia del paciente; (xx) reducción de la incidencia de hospitalización del paciente; (xxi) reducción de la duración de la hospitalización del paciente; (xxii) potenciación o mejora de los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia; (xxiii) reducción del número de síntomas asociados con un cáncer mediado por Bmi-1; (xxiv) aumento de la supervivencia libre de cáncer de los pacientes; y/o (xxv) aumento de la supervivencia sin síntomas de los pacientes con cáncer.

En general, la expresión "cantidad eficaz" también incluye la cantidad de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo administrada a un paciente, que está en un intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de

aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de aproximadamente 1,0 mg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, en una dosis individual, dividida o continua para un paciente o sujeto que tiene un peso en un intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 kg (pudiendo ajustarse la dosis para pacientes o sujetos por encima o por debajo de este intervalo, particularmente, niños de menos de 40 kg). Se espera que el sujeto adulto típico tenga un peso medio en un intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 kg. La cantidad eficaz para el sujeto también dependerá de diferentes factores, incluyendo el peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto. Se puede determinar una cantidad eficaz para un paciente dado de acuerdo con la habilidad y el juicio del médico.

En otra realización, donde las dosis diarias se ajustan en función del peso del sujeto o paciente, los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento pueden formularse para su administración a aproximadamente 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 5,0, 10, 20 o 50 mg/kg/día. Las dosis diarias ajustadas en función del peso del sujeto o paciente se pueden administrar como una sola dosis, dividida o continua. En realizaciones en las que se administra una dosis de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo más de una vez al día, la dosis se puede administrar una vez, dos veces, tres veces o más al día. En otra realización, se administra a un sujeto una o más dosis de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, en donde la cantidad eficaz puede no ser la misma para cada dosis.

Otra realización descrita en el presente documento incluye una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo en un intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día.

Dentro del alcance descrito en el presente documento, la "cantidad eficaz" de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento o en un método para tratar un cáncer mediado por Bmi-1 en un sujeto que lo necesite, se pretende que incluya una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 3500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 3500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg administrados diariamente; de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg administrados diariamente; de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2000 mg administrados diariamente; o una cantidad en un intervalo de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 1500 mg administrados diariamente.

Otra realización descrita en el presente documento incluye una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo en un intervalo de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 3500 mg.

Para cualquier compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, la cantidad eficaz puede estimarse inicialmente mediante los resultados de los ensayos de cultivos celulares o de modelos animales pertinentes, tales como el modelo animal de ratón, chimpancé, titi o tamarino. También pueden usarse modelos animales pertinentes para determinar la vía de administración y el intervalo de concentración apropiados. Dicha información se puede usar luego para determinar las dosis útiles y las vías de administración en seres humanos. La toxicidad y la eficacia terapéutica pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, la DE_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50 % de la población) y DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población). La proporción de la dosis entre el efecto tóxico y terapéutico se denomina índice terapéutico, y puede expresarse como la proporción, DL_{50}/DE_{50} . En algunas realizaciones, la cantidad eficaz es aquella con la que se consigue un gran índice terapéutico. En realizaciones adicionales, la dosificación está dentro de un intervalo de concentraciones en plasma que incluyen una DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo, dependiendo de la forma farmacéutica empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

Más específicamente, la relación entre la concentración y el efecto biológico (farmacodinámico) observada con respecto a un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo sugiere una concentración en plasma diana que varía de aproximadamente 0,001 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml, de aproximadamente 0,01 µg/ml a aproximadamente 20 µg/ml, de aproximadamente 0,05 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml o de aproximadamente 0,1 µg/ml a aproximadamente 5 µg/ml. Para conseguir estas concentraciones en plasma, los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento pueden administrarse a dosis que varían de 0,001 µg a 100.000 mg, dependiendo de la vía de administración en una sola dosis, o en dosis divididas o continuas, para un paciente que pesa de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 kg (dosis que se puede ajustar para pacientes por encima o por debajo de este intervalo de peso, en especial, para niños menores de 40 kg).

La dosis exacta será determinada por el médico, a la luz de factores relacionados con el sujeto. La dosificación y la administración pueden ajustarse para proporcionar niveles suficientes del agente o agentes activos o para mantener el efecto deseado. Los factores de administración que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la etnia, la edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, el momento y la frecuencia de administración, la/ combinación/es de fármacos, la sensibilidades de reacción, la tolerancia a la toxicidad

relacionada con los metabolitos de los fármacos, la experiencia con otras terapias y otros regímenes contra el cáncer, y la tolerancia/respuesta a dichas terapias y regímenes. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada 2, 3 o 4 días, una vez a la semana o una vez cada dos semanas, dependiendo de la semivida y la tasa de eliminación de la formulación particular.

Los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento se pueden administrar al sujeto mediante cualquier vía de administración de fármacos conocida en la técnica. Los ejemplos no limitativos incluyen las vías de administración oral, ocular, rectal, bucal, tópica, nasal, oftálmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa (con bolo e infusión), intracerebral, transdérmica y pulmonar.

Metabolitos de compuestos

También entran dentro del alcance descrito en el presente documento los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos. Dichos productos pueden deberse, por ejemplo, a la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, glucuronidación, esterificación y similares del compuesto administrado de Fórmula (III) o una forma del mismo, principalmente debido a procedimientos enzimáticos. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento incluyen aquellos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento con un tejido de mamífero o un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Dichos productos se normalmente identifican mediante la preparación de un compuesto radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento, la administración a una dosis detectable (por ejemplo, superior a aproximadamente 0,5 mg/kg) a un mamífero, tal como rata, ratón, cobaya, mono o ser humano, dejando tiempo suficiente para que produzca el metabolismo (normalmente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad, ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos, que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, por análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos puede realizarse de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos para los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento, incluso si no poseen actividad biológica propia.

Terapias combinadas

Los métodos para tratar un cáncer mediado por Bmi-1 en un sujeto que lo necesite, además de los que se han descrito previamente en el presente documento, comprenden además administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos solos o en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados entre agentes antineoplásicos, agentes antiproliferativos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunomoduladores, agentes antiangiogénicos, agentes antiinflamatorios, agentes alquilantes, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, analgésicos, antagonistas de leucotrienos, agonistas β_2 , agentes anticolinérgicos, agentes hormonales, agentes biológicos, agentes de unión a tubulina, glucocorticoides, agentes corticosteroides, agentes antibacterianos, antihistamínicos, agentes contra la malaria, agentes antivíricos, antibióticos y similares; y opcionalmente, con radioterapia.

En otra realización, se pueden administrar al sujeto uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos solos o en combinación con uno o más agentes adicionales en combinación con una terapia de apoyo, una terapia de alivio del dolor u otra terapia que no tenga efecto sobre un cáncer mediado por Bmi-1.

En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento y uno o más agentes adicionales descritos en el presente documento se administran como la misma composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento y uno o más agentes adicionales descritos en el presente documento se administran en diferentes composiciones farmacéuticas. En ciertas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento y uno o más agentes adicionales descritos en el presente documento se administran por la misma vía de administración. En ciertas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento y uno o más agentes adicionales descritos en el presente documento se administran mediante diferentes vías de administración.

En otras realizaciones, hay composiciones farmacéuticas en donde uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos se administran en un producto de combinación con uno o más agentes adicionales útiles en el tratamiento de un cáncer mediado por Bmi-1. El experto en la materia reconocerá que se puede administrar una variedad de principios activos en combinación con los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento, de modo que el producto pueda actuar para aumentar o mejorar sinérgicamente la actividad anticancerígena de cualquiera o ambos agentes adicionales y el/los compuesto/s de Fórmula (III) o una forma de los

mismos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, El término "sinérgico", se refiere al efecto de la administración de un producto de combinación como se describe en el presente documento que es más eficaz que los efectos aditivos de dos o más agentes individuales cualquiera. En una realización específica, un efecto sinérgico de un producto de combinación permite el uso de dosis más bajas de uno o más agentes y/o la administración menos frecuente de dichos agentes a un sujeto con un cáncer mediado por Bmi-1. En ciertas realizaciones, la capacidad de utilizar dosis más bajas de un agente y/o de administrar dichos agentes con menor frecuencia reduce la toxicidad asociada con la administración de dichos agentes a un sujeto sin reducir la eficacia de dichos agentes en la prevención o el tratamiento de un cáncer mediado por Bmi-1. En algunas realizaciones, un efecto sinérgico produce una eficacia mejorada de cada uno de los agentes en el tratamiento de un cáncer mediado por Bmi-1. En algunas realizaciones, un efecto sinérgico de una combinación de agentes evita o reduce los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquier agente individual. La combinación de agentes en dicho producto se puede administrar a un sujeto en la misma composición farmacéutica. Como alternativa, los agentes se pueden administrar simultáneamente a un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. Los agentes también se pueden administrar a un sujeto por la misma o diferentes vías de administración. En una realización específica, al menos uno de los agentes es un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento.

También es posible combinar cualquier compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento con agentes adicionales útiles en el tratamiento de un cáncer mediado por Bmi-1, incluyendo compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos como se describe en el presente documento, en una forma de dosificación unitaria, o en formas de dosificación separadas destinadas a la administración simultánea o secuencial a un paciente que necesite tratamiento. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. En una realización alternativa, es posible administrar uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento y uno o más agentes adicionales descritos en el presente documento por diferentes vías.

De acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, un producto combinado puede incluir una combinación de principios activos que pueden ser: (1) formulados conjuntamente y administrados, o suministrados, de manera simultánea en una formulación combinada; (2) suministrados secuencialmente o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante cualquier otro régimen de combinación conocido en la técnica. Cuando se administra en forma de formulaciones separadas en terapia de alternancia, los métodos descritos en el presente documento pueden comprender la administración o el suministro, por ejemplo, sin limitación, en soluciones separadas, emulsiones, suspensiones, comprimidos, píldoras o cápsulas, o mediante inyecciones distintas en jeringas separadas. En general, cuando se administra en alternancia, se administra en serie una dosis eficaz de cada principio activo, una dosis seguida de otra. Por el contrario, en la administración paralela o simultánea, se administran juntas dosificaciones eficaces de dos o más principios activos. También se pueden usar diferentes combinaciones alternativas de administración intermitente secuencial o de combinación en paralelo.

Los ejemplos específicos de dichos agentes incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes inmunomoduladores (por ejemplo, interferón, penicilamina y similares), agente anti-angiogénico, agentes antiinflamatorios (por ejemplo, adrenocorticoides, corticosteroides (por ejemplo, beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona, triamcinolona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, hidrocortisona), glucocorticoides, fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, diclofenac e inhibidores de COX-2)), analgésicos, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, montelukast, metil-xantinas, zafirlukast y zileuton), agonistas β_2 (por ejemplo, albuterol, biterol, fenoterol, isotarina, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, terbutalina formoterol, salmeterol y salbutamol terbutalina), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio), agentes antibacterianos (por ejemplo, sulfasalazina, dapsona y similares), antihistamínicos, agentes contra la malaria (por ejemplo, hidroxicloroquina), agentes antivíricos (por ejemplo, análogos de nucleósidos (por ejemplo, zidovudina, aciclovir, gangciclovir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, ribavirina, foscarnet, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, ritonavir y AZT) y antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (antes actinomicina), bleomicina, eritromicina, penicilina, mitramicina y antramina (AMC)).

Los ejemplos específicos de agentes adicionales que pueden usarse en combinación con un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa: acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antraciclina; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamina; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bisfosfonatos (por ejemplo, pamidronato (Aredia®), clondronato sódico (Bonefos®), ácido zoledrónico (Zometa®), alendronato (Fosamax®), etidronato, ibandronato, cimadronato, risedronato y tiludronato); bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; agentes de desmetilación; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; fosfato de eflornitina sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato

de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; 5-fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; inhibidores de la histona desacetilasa; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofofina; mesilato de imatinib; interleucina II (incluyendo la interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; 5 interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreótido; lenalidomida; letrozol; acetato de leuprólido; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; anticuerpos anti-CD2; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; 10 nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; 15 tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; volitinib; 20 vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina y similares.

Otros ejemplos de tratamiento de un cáncer mediado por Bmi-1 incluyen el tratamiento con un agente anticanceroso o antiproliferativo, en donde el agente anticanceroso o antiproliferativo se selecciona entre, aunque no de forma limitativa: 20-Epi-1,25-dihidroxivitamina D3 (MC 1288, MC 1301, KH 1060); 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; 25 acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno, antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA (0-palmitoil-1-tioglicerol); arginina 30 desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidores de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; broprimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela aviar; 35 capecitabina; carboxamida-amino-triazol (CaRest M3); CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina (YNK01 o Starasid®); factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 40 dihidrotaxol; dioxamicina; difenil-espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxilfluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; eprubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; 45 fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texapirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lescol, lupitor, lovastatina, rosuvastatina y simvastatina); hepsulfam; herregulina; hexametileno-bisacetamida; hipericina; ácido 50 ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas del interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina N; lanreotida; leinamicina; lenogastim; sulfato de 55 lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocítico; combinaciones de leuprolida/estrógeno/progesterona; leuprorelina; levamisol; LFA-3TIP (véase la publicación internacional n.º WO93/0686 y la patente de EE.UU. n.º 6.162.432); liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lubaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteína de matriz; menogaril; 60 merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF tautomerasa; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario defectuoso; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina de factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; esqueleto de pared celular de monofosforil lípido A/miobacterias (CWS/MPL); mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor 1 de tumores múltiples; 65 agente antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacteria; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; combinaciones de naloxona/pentazocina; napavina;

nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitulina; O6-benzilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina (BCX-34); polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico deshidrogenasa; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfíromicina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunitario basado en la proteína A; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno-hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno-hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidores de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcotitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión al antígeno de cadena sencilla; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiestatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidor de la división de las células madre; estipiamida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; 5-fluorouracilo; leucovorina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante tiroidea; etiopurpurina de etilo y de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre pluripotenciales; inhibidores de la transducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vaporeotida; variolina B; sistema de vector, terapia génica eritrocítica; talidomida; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinixaltina; volitinib; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; zinostatina estimalamero y similares.

En algunas realizaciones, el agente adicional usado en combinación con un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento es uno o más agentes inmunomoduladores. Los ejemplos no limitativos de agentes inmunomoduladores incluyen agentes proteicos tales como citocinas, peptidomiméticos y anticuerpos (por ejemplo, fragmentos humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, Fv, scFv, Fab o F(ab)₂ o fragmentos de unión al epítipo), moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ácido nucleico no codificantes y hélices triples), moléculas contra el cáncer, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos.

En particular, el uno o más agentes inmunomoduladores que se pueden usar en combinación con un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, citoxano, ciclosporina A, minociclina, azatioprina (Imuran®), antibióticos (por ejemplo, FK506 (tacrolimus)), metilprednisolona (MP), corticoesteroides, esteroides, micofenolato de mofetilo, rapamicina (sirolimus), mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, malononitriloaminadas (por ejemplo, leflunamida), moduladores del receptor de linfocitos T, moduladores de receptores de citocinas y moduladores de mastocitos.

En una realización, el agente inmunomodulador es un agente quimioterapéutico. En una realización alternativa, el agente inmunomodulador es un agente inmunomodulador distinto de un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el agente adicional usado descrito en el presente documento no es un agente inmunomodulador.

En algunas realizaciones, el agente adicional que puede usarse en combinación con un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento es uno o más agentes antiangiogénicos. Los ejemplos no limitativos de agentes antiangiogénicos incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, proteínas de fusión, anticuerpos (por ejemplo, fragmentos humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, Fv, scFv, fragmentos Fab, fragmentos F(ab)₂ y fragmentos de unión al antígeno de los mismos) tales como anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a TNF- α , moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas no codificantes o hélices triples), moléculas orgánicas, moléculas inorgánicas y moléculas contra el cáncer que reducen o inhiben la angiogénesis. En otras realizaciones, el agente adicional descrito en el presente documento no es un agente antiangiogénico.

En algunas realizaciones, el agente adicional que puede usarse en combinación con un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento es uno o más agentes antiinflamatorios. Los ejemplos no limitativos de agentes antiinflamatorios incluyen cualquier agente antiinflamatorio útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios. Los ejemplos no limitativos de agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos (por ejemplo, sulfato de atropina,

metilnitrato de atropina y bromuro de ipratropio (ATROVENT®), agonistas β_2 (por ejemplo, albuterol (VENTOLIN® y PROVENTIL®), bitolterol (TORNALATE®), levalbuterol (XOPONEX®), metaproterenol (ALUPENT®), pirbuterol (MAXAIR®), terbutalina (BRETHAIRE® y BRETHINE®), albuterol (PROVENTIL®, REPETABS® y VOLMAX®), formoterol (FORADIL AEROLIZER®), salmeterol (SEREVENT® y SEREVENT DISKUS®)), metilxantinas (por ejemplo, teofilina (UNIPHYL®, THEO-DUR®, SLO-BID®, y TEHO-42®)) y similares. Los ejemplos de AINE incluyen, aunque no de forma limitativa, aspirina, ibuprofeno, celecoxib (CELEBREX®), diclofenac (VOLTAREN®), etodolac (LODINE®), fenoprofeno (NALFON®), indometacina (INDOCIN®), ketoralac (TORADOL®), oxaprozina (DAYPRO®), nabumentona (RELAFEN®), sulindac (CLINORIL®), tolmentina (TOLECTIN®), rofecoxib (VIOXX®), naproxeno (ALEVE®, NAPROSYN®), ketoprofeno (ACTRON®), nabumetona (RELAFEN®) y similares. Dichos AINE funcionan inhibiendo una enzima ciclooxigenasa (por ejemplo, COX-1 y/o COX-2). Los ejemplos de los agentes antiinflamatorios esteroideos incluyen, aunque no de forma limitativa, glucocorticoides, dexametasona (DECADRON®), corticosteroides (por ejemplo, metilprednisolona (MEDROL®)), cortisona, hidrocortisona, prednisona (PREDNISONE® y DELTASONE®), prednisolona (PRELONE® y PEDIAPRED®), triamcinolona, azulfidina, inhibidores de eicosanoides (por ejemplo, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) y similares.

En ciertas realizaciones, el agente adicional que se puede usar en combinación con un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento es un agente alquilante, una nitrosourea, un antimetabolito, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa II, un inhibidor mitótico y similares. Los agentes alquilantes incluyen, aunque no de forma limitativa, busulfano, cisplatino, carboplatino, clolormbucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, decarbazina, mecloretamina, mefalén, temozolomida y similares. Las nitrosoureas incluyen, aunque no de forma limitativa, carmustina (BiCNU®), lomustina (CeeNU®) y similares. Los antimetabolitos incluyen, aunque no de forma limitativa, 5-fluorouracilo, capecitabina, metotrexato, gemcitabina, citarabina, fludarabina y similares. Las antraciclinas incluyen, aunque no de forma limitativa, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona y similares. Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, aunque no de forma limitativa, topotecán, irinotecán, etopósido (VP-16), tenipósido y similares. Los inhibidores mitóticos incluyen, aunque no de forma limitativa, taxanos (paclitaxel, docetaxel) y los alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina y vinorelbina) y similares.

En realizaciones más específicas, el agente antineoplásico, agente antiproliferativo o agente quimioterapéutico adicional que se puede usar en combinación con un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento incluye, y no se limita a, aflibercept, amsacrina, bleomicina, busulfano, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina (IV y liposomal), docetaxel, doxorrubicina (IV y liposomal), enzastaurina, epirubicina, etopósido, fludarabina, 5-fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, implantes de gliadel, hidroxycarbamida, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, irinotecán, lanreotida, lenalidomida, leucovorina, lomustina, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, octreotida, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, pentostatina, procabazina, raltitrexed, satraplatino, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, tegafur-uracilo, temozolomida, tenipósido, talidomida, tiotepa, tioguanina, topotecán, treosulfano, vatalanib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, volitinib, ZD6474, anticuerpos monoclonales (tales como bevacizumab, cetuximab, IMC-A12, IMC-1121B, medi-522, rituximab y similares), agentes hormonales (tales como anastrozol, bicalutamida, buserelina, ciproterona, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, goserelina (mama y próstata), letrozol, leuporelina, medroxiprogesterona, acetato de megestrol, tamoxifeno, toremifeno, triptorelina y similares), agentes biológicos (tales como interferón, interleucina-12 y similares), inhibidores del receptor de tirosina quinasa (RTK) de la angiogénesis (tales como AE-941, angiostatina, carboxiamidotriazol, cilengitida, endostatina, bromhidrato de halofuginona, 2-metoxiestradiol, lactato de escualamina, SU6668 y similares), agentes aglutinantes de tubulina (tales como combretastatina A4 fosfato y similares), inhibidores de metaloproteinasas de la matriz (tales como BMS-275291 y similares) y/o inhibidores de serina/treonina/tirosina quinasa y agentes antiinflamatorios no esteroideos o COX-2 opcionales (tales como celecoxib y similares) o corticosteroides (tales como prednisona y similares).

En realizaciones más particulares, uno o más agentes antineoplásicos, antiproliferativos o quimioterapéuticos adicionales que se pueden usar en combinación con un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento se seleccionan entre bevacizumab, carboplatino, cisplatino, docetaxel, doxorrubicina, exemestano, gemcitabina, 5-fluorouracilo, imatinib, irinotecán, sorafenib, sunitinib, temozolomida, volitinib or combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento y uno o más agentes antineoplásicos, antiproliferativos o quimioterapéuticos adicionales se usa en combinación con radioterapia que comprende el uso de rayos X, rayos gamma y otras fuentes de radiación para destruir células cancerosas o células tumorales. En realizaciones específicas, la radioterapia se administra como radiación de haz externo o teleterapia, en donde la radiación se dirige desde una fuente remota. En otras realizaciones, la radioterapia se administra como terapia interna o braquiterapia, en donde se coloca una fuente radiactiva cerca de las células cancerosas, células tumorales y/o una masa tumoral.

Los agentes antineoplásicos, antiproliferativos o quimioterapéuticos disponibles en la actualidad, sus pautas posológicas, vías de administración y el uso recomendado solos o en combinación se conocen en la técnica, y se han descrito en la bibliografía tal como en "Physician's Desk Reference".

Cualquier agente antineoplásico, antiproliferativo o quimioterapéutico o terapia contra el cáncer que se sabe que es útil, o que se ha usado o se está usando en la actualidad para el tratamiento de un cáncer mediado por Bmi-1, se puede usar en combinación con los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento. Véase, por ejemplo, Gilman *et al.*, Goodman y Gilman: "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 10^a ed., McGraw-Hill, Nueva York, 2001; "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy", Berkow, M. D. *et al.* (eds.), 17^a Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; "Cecil Textbook of Medicine", 20^a Ed., Bennett y Plum (eds.), W. B. Saunders, Filadelfia, 1996, y "Physician's Desk Reference" para obtener información sobre las terapias contra el cáncer (por ejemplo, el uso de agentes profilácticos o terapéuticos) que se han usado o se están usando actualmente para prevenir, tratar y/o gestionar un cáncer mediado por Bmi-1.

Composiciones farmacéuticas

La presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo mezclada con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización descrita en el presente documento incluye una composición farmacéutica preparada mediante el proceso de mezclar un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo con un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica también se puede formular para lograr un pH fisiológicamente compatible de aproximadamente pH 7, que varía de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 11.

Otra realización de la presente incluye el uso de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo en una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un cáncer mediado por Bmi-1 que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" significa un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

En otra realización, la composición farmacéutica puede comprender un producto de combinación de uno o más compuestos de Fórmula (III) o una forma del mismo descritos en el presente documento y uno o más agentes adicionales útiles en el tratamiento de un cáncer mediado por Bmi-1, tal como un agente antineoplásico, antiproliferativo, quimioterapéutico o bioquimioterapéutico.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia farmacológicamente inactiva formulada para la administración con un agente farmacéutico activo, tal como los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento. La expresión se refiere a cualquier excipiente farmacéutico que puede administrarse sin toxicidad indebida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden determinarse en parte por la composición particular que se administre, así como por el modo particular de administración y/o forma farmacéutica. Los ejemplos no limitativos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen vehículos, disolventes, estabilizantes, adyuvantes, diluyentes, etc. Por consiguiente, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences").

Los excipientes adecuados pueden ser moléculas portadoras que incluyen grandes macromoléculas de metabolización lenta, tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros aminoácídicos y partículas víricas inactivas. Otros excipientes ilustrativos incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico; agentes quelantes tales como EDTA; hidratos de carbono, tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmelilcelulosa, ácido esteárico; líquidos tales como aceites, agua, solución salina, glicerol y etanol; agentes humectantes o emulsionantes; sustancias tamponadoras del pH; y similares. También se incluyen liposomas dentro la definición de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sólidos, soluciones líquidas, emulsiones y suspensiones, mientras que las formulaciones inhalables adecuadas para administración pulmonar incluyen líquidos y polvos. Las formulaciones alternativas incluyen jarabes, cremas, pomadas, comprimidos y sólidos liofilizados que pueden reconstituirse con un disolvente fisiológicamente compatible antes de la administración.

Cuando se desean para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones no acuosas, polvos dispersables o gránulos (incluyendo partículas micronizadas o nanopartículas), emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes y elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para el uso junto con comprimidos incluyen, por ejemplo, rellenos inertes, tales como celulosas, carbonato cálcico o sódico, lactosa, fosfato cálcico o sódico; agentes disgregantes, tales como croscarmelosa sódica, povidona reticulada, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como povidona, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación, para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, celulosas, lactosa, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con un medio no acuoso u oleoso, tales como glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

En otras realizaciones, Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular como suspensiones que comprenden un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de una suspensión. En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse como gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión mediante la adición de uno o más excipientes.

Los excipientes adecuados para su uso junto con suspensiones incluyen agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, goma de acacia, agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhidro (por ejemplo, monooleato polioxietileno sorbitán); y agentes espesantes, tales como carbómero, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes tales como ácido acético, p-hidroxi-benzoato de metilo y/o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto; fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán; y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

Además, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una emulsión acuosa inyectable o suspensión oleaginosa estéril. Esta emulsión o suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,2-propano-diol. La preparación inyectable estéril también puede prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro sódico y similares. Además, pueden emplearse aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden usarse asimismo ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento pueden modificarse sustancialmente mediante sustituciones o adiciones de restos químicos o bioquímicos que los hacen más adecuados para la administración (por ejemplo, aumento de la solubilidad, bioactividad, palatabilidad, disminución de reacciones adversas, etc.), por ejemplo, por esterificación, glucosilación, PEGilación y similares.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo descrito en el presente documento se formula para la administración oral en formulaciones que mejoran la biodisponibilidad oral de dichos compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos. Como tales, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácidos grasos de cadena media o ésteres de propilenglicol de los mismos (por ejemplo, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos comestibles tales como ácidos grasos caprílico y cáprico) y tensioactivos farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de ricino polioxil-40-

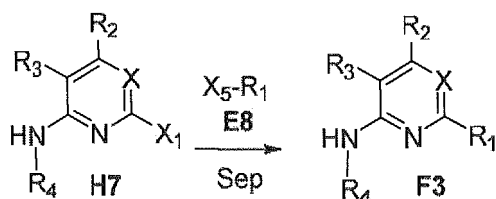
hidrogenado y similares.

En otras realizaciones, se puede potenciar la biodisponibilidad de un compuesto de Fórmula (III) o una forma del mismo mediante el uso de técnicas de optimización del tamaño de partícula que incluyen, aunque no de forma limitativa, la preparación de nanopartículas o nanosuspensiones usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Las formas de compuestos presentes en dichas preparaciones incluyen formas amorfas, parcialmente amorfas, parcialmente cristalinas o cristalinas.

En realizaciones alternativas, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más potenciadores de la solubilidad acuosa, tales como una ciclodextrina. Los ejemplos no limitativos de ciclodextrina incluyen hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y derivados de maltotriosilo de α -, β - y γ -ciclodextrina, e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBC). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además HPBC en un intervalo de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % o de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 10 %. La cantidad de potenciador de la solubilidad empleada puede depender de la cantidad del principio farmacéutico activo en la composición.

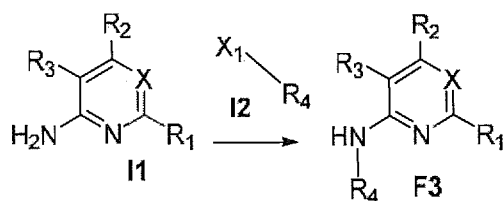
Ejemplos sintéticos generales

Como se desvela en el presente documento, los métodos de preparación de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento comúnmente usan metodología sintética conocida, convencional. Muchos de los materiales de partida están disponibles en el mercado o se pueden preparar en los ejemplos sintéticos específicos que figuran a continuación, usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. También se pueden emprender transformaciones funcionales para modificar sustituyentes cuando sea químicamente factible y se considere que están incluidas dentro del alcance de los esquemas generales y del conocimiento de un experto en la materia. Los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos se pueden preparar como se describe en los siguientes esquemas.

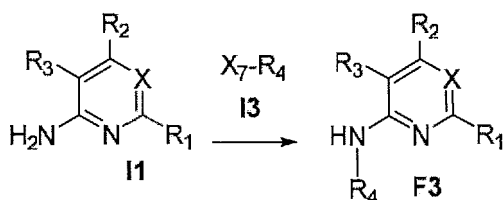


Como alternativa, el Compuesto **F3** se puede preparar mediante una reacción de Heck del compuesto **H7** con el Compuesto **E8** (en donde X_5 representa un grupo de hidrógeno reactivo), seguido de la separación según sea necesario.

Esquema I Compuestos de pirimidina sustituidos



El Compuesto **F3** se prepara haciendo reaccionar un Compuesto **I1** sustituido con un Compuesto **I2** (tal como diferentes sistemas de anillos de arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituidos, en donde X_1 representa un átomo de halógeno seleccionado entre bromo, cloro o yodo) en presencia de un catalizador de metal de transición (tal como un catalizador que contiene un metal seleccionado entre cobre, paladio y similares).



El Compuesto **F3** se prepara haciendo reaccionar un Compuesto **I1** sustituido con un Compuesto **I3** (tal como diferentes sistemas de anillos de arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituidos, en donde X_7 representa una cetona o un grupo saliente aldehído) en presencia de un borohidruro (tal como NaCNBH_3 o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y similares).

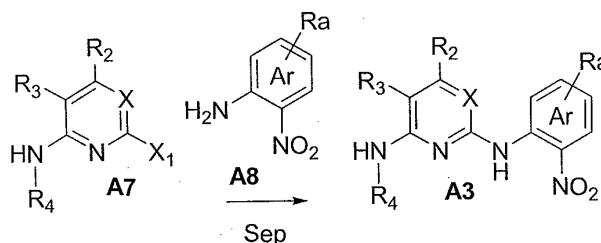
Ejemplos sintéticos específicos

Para ayudar a comprender el alcance de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento, se incluyen los siguientes ejemplos específicos. Los experimentos relacionados con los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento no deben, por supuesto, ser interpretados como limitantes específicos del alcance de los compuestos de Fórmula (III).

Como alternativa, el Compuesto **A3** se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto **A2** con el orto-halobenceno sustituido (en donde X₂ representa un átomo de halógeno seleccionado entre bromo, cloro, flúor o yodo) en presencia de una base fuerte (tal como K^tBu, Na^tBu, Na^tAm, NaH, NaHMDS y similares) en un disolvente (tal como THF, DMF y similares).

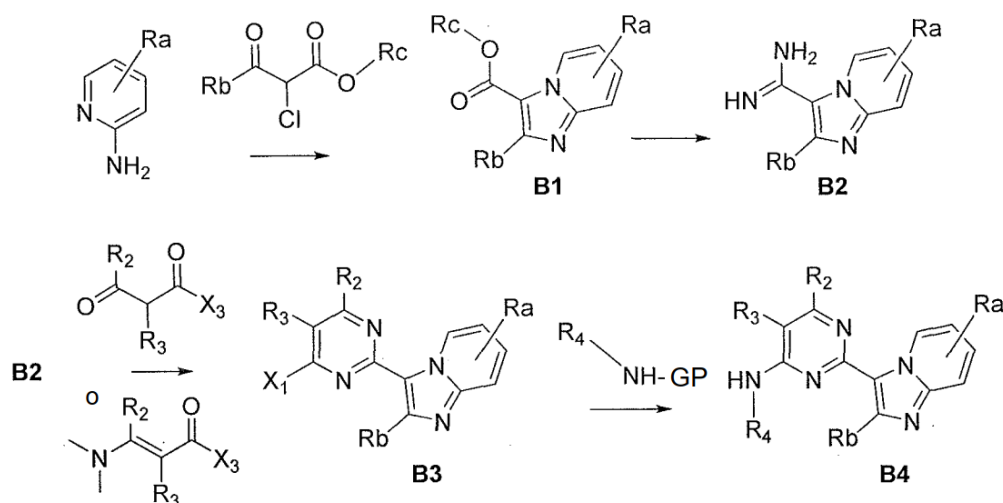
El Compuesto **A4** se prepara haciendo reaccionar el Compuesto **A3** en presencia de hidrógeno y un catalizador (tal como níquel, platino, paladio sobre carbono y similares).

El Compuesto **A6** se prepara mediante la condensación del Compuesto **A4** con un Compuesto **A5** ortoéster (en donde R_b representa un sustituyente R₅ opcional adicional y R_c representa alquilo C₁₋₃). El Compuesto **A6** también se puede preparar ciclando el Compuesto **A4** con una variedad de reactivos para obtener la adición del sustituyente R₅ opcional. Por ejemplo, el reactivo puede ser TCDI, en donde el sustituyente R₅ opcional adicional es un tiocarbonilo que puede estar sustituido adicionalmente.



Como alternativa, el Compuesto **A3** se prepara mediante el acoplamiento cruzado del Compuesto **A7** (en donde X₁ representa un átomo de halógeno seleccionado entre bromo, cloro o yodo) con un Compuesto **A8** de amina sustituido en nitro (en donde Ar representa un anillo aromático o heteroaromático; y en donde Ra representa un, dos o tres sustituyentes R₅ opcionales) mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio usando una mezcla de un ligando fosfina:fuentes de paladio (en donde la fuente de paladio se selecciona entre Pd₂(dba)₃, PdCl₂(alilo), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ y similares, y el ligando fosfina se selecciona entre PCy₃, Q-Phos, XPhos y similares; como alternativa, un catalizador disponible en el mercado, tal como Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ y similares, se puede usar).

Cuando uno o ambos de R₂ y R₃ son opcionalmente halógeno, el producto Compuesto **A3** se obtiene como una mezcla de regioisómeros, en donde el término "Sep" se refiere a aislar el isómero del Compuesto **A3** deseado para sacarlo de la mezcla usando técnicas de separación conocidas por los expertos en la materia.

Esquema B Compuestos de pirimidina sustituidos en imidazo[1,2-a]piridina

El Compuesto **B1** se prepara mediante la condensación de una 2-amino-piridina sustituida (en donde Ra representa un, dos o tres sustituyentes R₅ opcionales) con un cetoéster α-halogenado (en donde Rb representa un sustituyente R₅ opcional adicional, y Rc representa alquilo C₁₋₃).

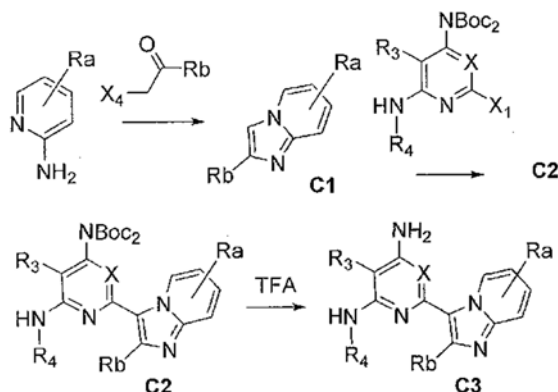
5 El Compuesto **B2** se prepara tratando el Compuesto **B1** con una fuente de amoníaco (tal como NH₄Cl, NH₃ y similares) en presencia de un reactivo de organoaluminio (tal como AlMe₃ en tolueno y similares).

10 El Compuesto **B3** (en donde X₁ representa un átomo de halógeno seleccionado entre bromo, cloro o yodo) se prepara mediante la condensación del Compuesto **B2** con un éster de alquilo sustituido (tal como un β-cetoéster o un acrilato sustituido en un disolvente tal como feniléter y similares; en donde X₃ representa un grupo saliente tal como alcoxi C₁₋₃, benzoxi o halógeno), seguido de reflujo en presencia de un reactivo de halogenación (tal como POCl₃, POBr₃ y similares).

15 El Compuesto **B4** se prepara acoplando el Compuesto **B3** con diferentes aril-, heteroaril- o heterociclicil-aminas sustituidas (donde GP representa un grupo protector opcionalmente presente monosustituido en la amina) en presencia de una base fuerte (tal como KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS y similares) en un disolvente (tal como THF, DMF y similares).

20 Como alternativa, El Compuesto **B4** se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto **B3** con una aril-, heteroaril- o heterociclicil-amina sustituida (en donde el grupo protector está ausente) mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio usando una mezcla de ligando fosfino:fuente de paladio (en donde la fuente de paladio se selecciona entre Pd₂(dba)₃, PdCl₂(alilo), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ y similares, y el ligando fosfino se selecciona entre PCy₃, Q-Phos, XPhos y similares; como alternativa, un catalizador disponible en el mercado, tal como Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ y similares, se puede usar).

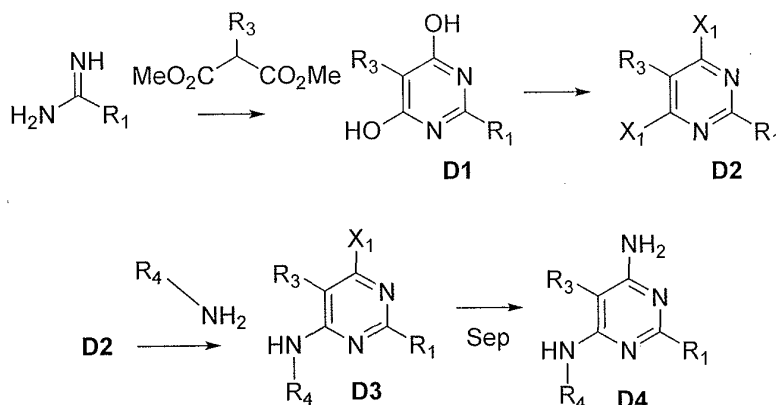
Esquema C Compuestos de pirimidina sustituidos en 4,6-diamino



30 El Compuesto **C1** se prepara mediante la condensación de una 2-amino-piridina sustituida (en donde Ra representa un, dos o tres sustituyentes R₅ opcionales) y una cetona α-halogenada (en donde X₄ representa un grupo saliente, tal como cloro o bromo, y Rb representa un sustituyente R₅ opcional adicional) a reflujo en un disolvente orgánico (tal como acetonitrilo y similares).

35 El Compuesto **C2** se prepara haciendo reaccionar el Compuesto **C1** con un compuesto de pirimidina sustituido (en donde X₁ representa un átomo de halógeno seleccionado entre bromo, cloro o yodo) mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio usando una mezcla de un ligando fosfino:fuente de paladio (en donde la fuente de paladio se selecciona entre Pd₂(dba)₃, PdCl₂(alilo), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ y similares, y el ligando fosfino se selecciona entre PCy₃, Q-Phos, XPhos y similares; como alternativa, un catalizador disponible en el mercado, tal como Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ y similares, se puede usar) y al menos 2 equivalentes de una base (tal como acetato de cesio y similares) en un disolvente orgánico (tal como dimetilacetamida y similares), sometiéndolos a acoplamiento Heck. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas elevadas hasta de 100 °C.

45 El compuesto **C3** se prepara tratando el compuesto **C2** con un reactivo de desprotección (tal como TFA al 20-40 % en DCM y similares) a temperatura ambiente o temperatura elevada.

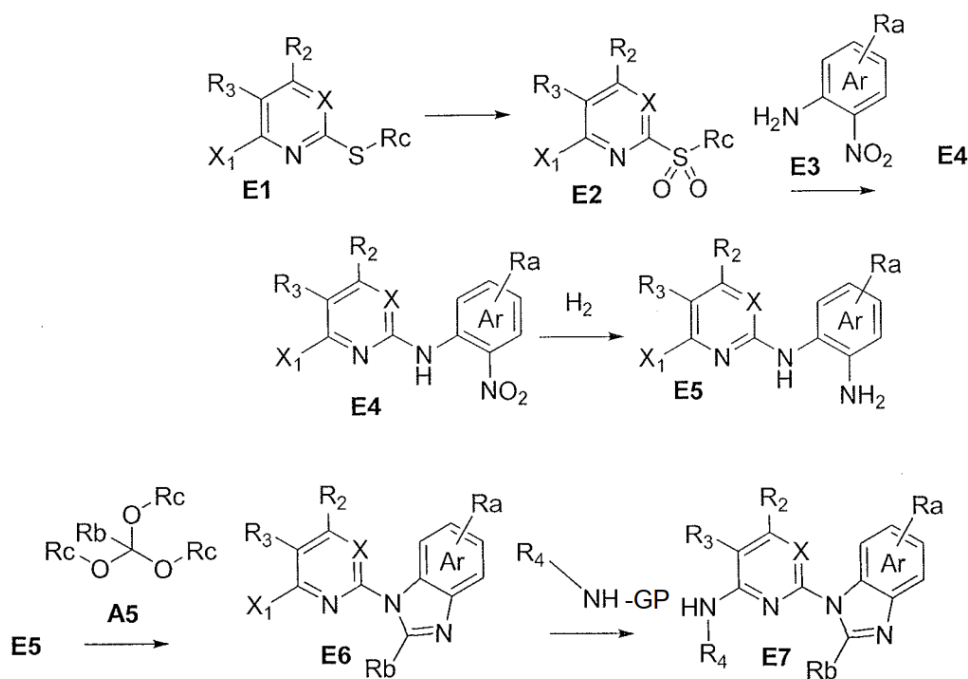
Esquema D Compuestos de pirimidina sustituidos en 4,6-diamino

El Compuesto **D1** se prepara mediante una reacción de condensación con un compuesto de malonato sustituido y un grupo R₁ amidado en solución con una mezcla de alcóxido de sodio y disolvente (tal como NaOMe en MeOH o NaOEt en EtOH y similares).

El Compuesto **D2** (en donde X₁ representa un átomo de halógeno seleccionado entre bromo, cloro o yodo) se prepara sometiendo a reflujo el Compuesto **D1** en presencia de un reactivo de halogenación (tal como POCl₃, POBr₃ y similares).

El Compuesto **D3** se prepara mediante la mono-aminación del Compuesto **D2** con diferentes aril-, heteroaril- o heterocicli-aminas sustituidas en un disolvente (en donde el disolvente se selecciona entre EtOH, THF, DMF, mezclas de los mismos y similares).

El Compuesto **D4** se prepara tratando el Compuesto **D3** con una fuente acuosa de amoníaco en una mezcla con un disolvente (en donde el disolvente se selecciona entre CH₃CN, DMSO, mezclas de los mismos y similares).

Esquema E Compuestos de pirimidina sustituidos en bencimidazol

Un Compuesto **E2** sustituido en 2-metilsulfonilo se prepara haciendo reaccionar un Compuesto **E1** de pirimidina sustituido en 2-metiltio (donde X₁ representa un átomo de halógeno seleccionado entre bromo, cloro o yodo, y Rc representa alquilo C₁₋₃) con un agente oxidante (tal como mCPBA, MPS y similares) en un disolvente (tal como CH₂Cl₂ y similares) a una temperatura adecuada.

El Compuesto **E4** se prepara haciendo reaccionar el Compuesto **E2** con un Compuesto **E3** de amina sustituido en nitro (en donde Ar representa un anillo aromático o heteroaromático; y en donde Ra representa un, dos o tres sustituyentes

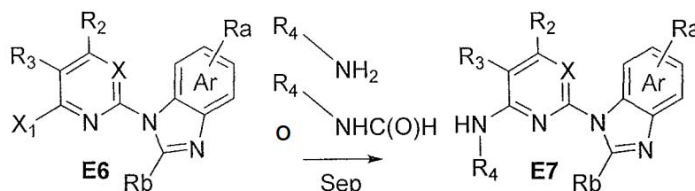
R₅ opcionales) en presencia de una base fuerte (tal como KOtBu, NaOtBu, NaO'Am, NaH, NaHMDS y similares) en un disolvente (tal como THF, DMF y similares). El sustituyente amina del Compuesto **E3** puede estar opcionalmente monosustituido en la amina con un grupo protector.

- 5 El Compuesto **E5** se prepara haciendo reaccionar el Compuesto **E4** en presencia de hidrógeno y un catalizador (tal como níquel, platino, paladio sobre carbono y similares).

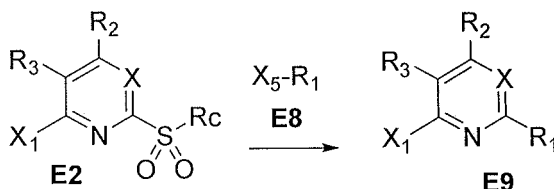
- 10 El Compuesto **E6** se prepara mediante la condensación del Compuesto **E5** con un Compuesto **A5** ortoéster (en donde R_b representa un sustituyente R₅ opcional adicional y R_c representa alquilo C₁₋₃). El Compuesto **E6** también se puede preparar ciclando el Compuesto **E5** con una variedad de reactivos para obtener la adición de un sustituyente R₅ opcional. Por ejemplo, el reactivo puede ser TCDI, en donde el sustituyente R₅ opcional adicional es un tiocarbonilo que puede estar sustituido adicionalmente.

- 15 El Compuesto **E7** se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto **E6** con diferentes aril-, heteroaril- o heterocicilil-aminas sustituidas en un disolvente (en donde el disolvente se selecciona entre EtOH, THF, DMF, mezclas de los mismos y similares).

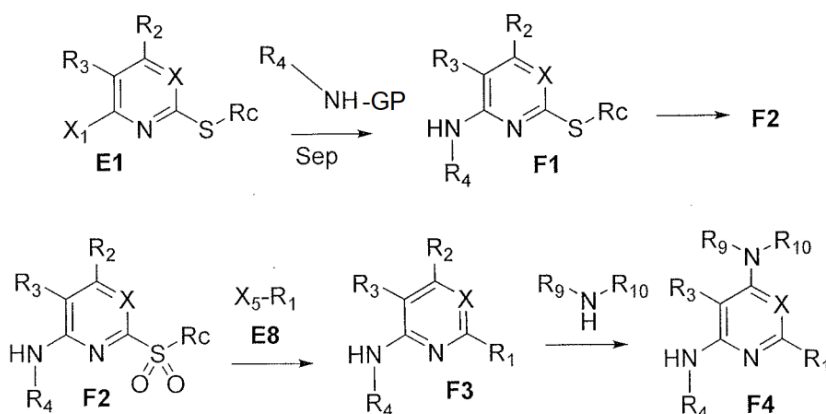
- 20 Cuando R₃ es opcionalmente halógeno, el producto Compuesto **E7** se obtiene como una mezcla de regioisómeros, en donde el término "Sep" se refiere a aislar el isómero del Compuesto **E7** deseado para sacarlo de la mezcla usando técnicas de separación conocidas por los expertos en la materia, seguido de la desprotección.



- 25 Como alternativa, El Compuesto **E7** se puede preparar haciendo reaccionar el Compuesto **E6** con una aril-, heteroaril- o heterocicilil-amina o amida sustituida (en donde el grupo protector está ausente) mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio usando una mezcla de ligando fosfino:fuente de paladio (en donde la fuente de paladio se selecciona entre Pd₂(dba)₃, PdCl₂(alilo), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ y similares, y el ligando fosfino se selecciona entre PCy₃, Q-Phos, XPhos y similares; como alternativa, un catalizador disponible en el mercado, tal como Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ y similares, se puede usar).



- 35 El Compuesto **E9** se puede preparar directamente haciendo reaccionar el Compuesto **E2** con un Compuesto **E8** (tal como un sustituyente R₁ que tiene un grupo protón ácido, en donde X₅ representa un átomo de hidrógeno reactivo) en presencia de una base fuerte (tal como KOtBu, NaOtBu, NaO'Am, NaH, NaHMDS y similares). El Compuesto **E9** se puede llevar en lugar del Compuesto **E6** para proporcionar un compuesto de Fórmula (I).

Esquema F Compuestos de pirimidina sustituidos

El Compuesto **F1** se prepara haciendo reaccionar el Compuesto **E1** (en donde X_1 representa un átomo de halógeno seleccionado entre bromo, cloro o yodo, y R_c representa alquilo C_{1-3}) con una aril-, heteroaril- o heterocicilil-amina sustituida (donde GP representa un grupo protector opcionalmente presente monosustituido en la amina) en presencia de una base fuerte (tal como KOTBu, NaOTBu, NaO'Am, NaH, NaHMDS y similares) en un disolvente (tal como THF, DMF y similares) a una temperatura adecuada.

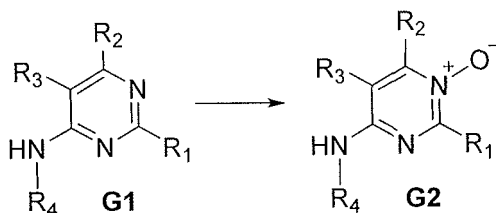
Cuando R_3 es opcionalmente halógeno, el producto Compuesto **F1** se obtiene como una mezcla de regioisómeros, en donde el término "Sep" se refiere a aislar el isómero del Compuesto **F1** deseado para sacarlo de la mezcla usando técnicas de separación conocidas por los expertos en la materia.

Como alternativa, El Compuesto **F1** se prepara haciendo reaccionar el Compuesto **E1** con una aril-, heteroaril- o heterocicilil-amina o amida sustituida (en donde el grupo protector está ausente) mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio usando una mezcla de ligando fosfino:fuente de paladio (en donde la fuente de paladio se selecciona entre $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(alilo)$, $PdCl_2(ACN)$, $[Pd(OAc)_2]_3$ y similares, y el ligando fosfino se selecciona entre PCy_3 , Q-Phos, XPhos y similares; como alternativa, un catalizador disponible en el mercado, tal como $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ y similares, se puede usar).

El Compuesto **F2** se prepara haciendo reaccionar el Compuesto **F1** con un agente oxidante (tal como mCPBA, MPS y similares) en un disolvente (tal como CH_2Cl_2 y similares).

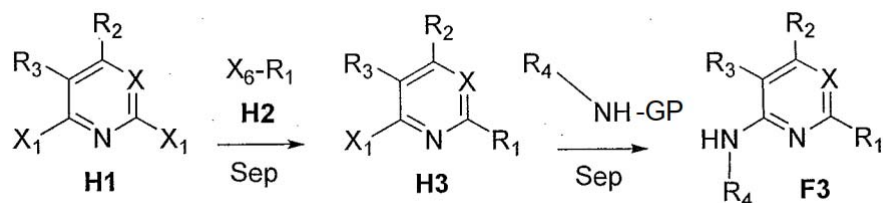
El Compuesto **F2** se puede hacer reaccionar con un Compuesto **E8** (tal como un sustituyente R_1 que tiene un grupo protón ácido, en donde X_5 representa un átomo de hidrógeno reactivo) en presencia de una base fuerte (tal como KOTBu, NaOTBu, NaO'Am, NaH, NaHMDS y similares) para proporcionar un Compuesto **F3**, representante de un compuesto de Fórmula (I).

Cuando R_2 es halógeno, el Compuesto **F3** puede tratarse con una amina sustituida en una mezcla con un disolvente (en donde el disolvente se selecciona entre CH_3CN , DMSO, mezclas de los mismos y similares) para proporcionar un Compuesto **F4**, representante de un compuesto de Fórmula (III).

Esquema G Compuestos de pirimidina sustituidos en óxido

El Compuesto **G1** se puede hacer reaccionar con un agente oxidante (tal como mCPBA, MPS y similares) para proporcionar un Compuesto **G2**, representante de un compuesto de Fórmula (IV).

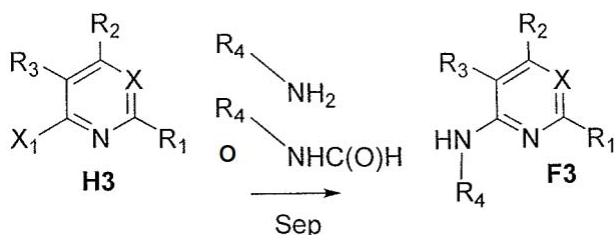
Esquema H Compuestos de pirimidina sustituidos



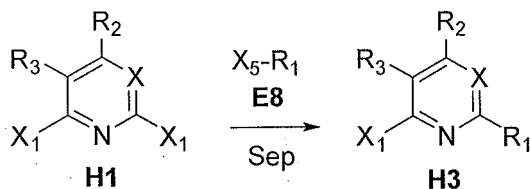
El Compuesto **H3** se prepara haciendo reaccionar un Compuesto **H1** (en donde X_1 representa un átomo de halógeno seleccionado entre bromo, cloro o yodo) con un Compuesto **H2** (en donde R_1 es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico heteroaromático o heterocíclico sustituido y X_6 representa un grupo reactivo tal como un ácido borónico, éster de boronato, trialquilestaño, cloruro de zinc y similares unido a un átomo de carbono de R_1), en presencia de una mezcla de un ligando fosfino:fuentes de paladio (donde la fuente de paladio se selecciona entre $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(alilo)$, $PdCl_2(ACN)$, $[Pd(OAc)_2]_3$ y similares, y el ligando fosfino se selecciona entre PCy_3 , Q-Phos, XPhos y similares; como alternativa, un catalizador disponible en el mercado, tal como $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ y similares, se puede usar).

Cuando uno o ambos de R_2 y R_3 son opcionalmente halógeno, el producto Compuesto **H3** se puede obtener como una mezcla de regioisómeros, en donde el término "Sep" se refiere a aislar el isómero del Compuesto **H3** deseado para sacarlo de la mezcla usando técnicas de separación conocidas por los expertos en la materia.

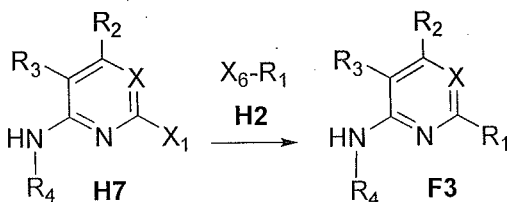
El Compuesto **F3** se prepara haciendo reaccionar el Compuesto **H3** con diferentes aril-, heteroaril- o heterocicliil-aminas sustituidas (donde GP representa un grupo protector opcionalmente presente monosustituido en la amina; y en donde el disolvente se selecciona entre EtOH, THF, DMF, mezclas de los mismos y similares), seguido de la separación y desprotección según sea necesario.



Como alternativa, el Compuesto **F3** se prepara haciendo reaccionar un Compuesto **H3** con diferentes aril-, heteroaril- o heterocicliil-aminas o amidas sustituidas en presencia de una mezcla de un ligando fosfino:fuentes de paladio (en donde la fuente de paladio se selecciona entre $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(alilo)$, $PdCl_2(ACN)$, $[Pd(OAc)_2]_3$ y similares, y el ligando fosfino se selecciona entre PCy_3 , Q-Phos, XPhos y similares; como alternativa, un catalizador disponible en el mercado, tal como $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ y similares, se puede usar). Cuando un Compuesto **H3** reacciona con una amida, el producto intermedio resultante se hidroliza en condiciones básicas con un reactivo (tal como NaOH, KOH, LiOH y similares) a una temperatura adecuada, seguido de la separación según sea necesario, obteniéndose el Compuesto **F3** producto.



Como alternativa, el Compuesto **H3** se puede preparar mediante una reacción de Heck del Compuesto **H1** con el Compuesto **E8**, seguido de la separación según sea necesario.



Como alternativa, el Compuesto **F3** se prepara haciendo reaccionar el Compuesto **H7** con un Compuesto **H2** sustituido (en donde R_1 es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico heteroaromático o heterocíclico sustituido y X_6 representa un grupo reactivo tal como un ácido borónico, éster de boronato, trialquilestaño, cloruro de zinc y similares unido a un átomo de carbono de R_1). forma de los mismos descritos en el presente documento y dichas variaciones de los compuestos de Fórmula (III) o de una forma de los mismos como se describe en el presente documento, conocidas ahora o desarrolladas más tarde, que estarían dentro del alcance de un experto en la materia, se considera que están dentro del alcance que se describe en el presente documento y se reivindica a continuación.

Aparte de los ejemplos de trabajo, a menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan las cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, datos experimentales y otros que se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones están previstos como modificados por el término "aproximadamente". Por consiguiente, todos estos números representan aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busque obtener por una reacción o como resultado de condiciones experimentales variables. Por lo tanto, dentro de un intervalo esperado de reproductibilidad experimental, el término "aproximadamente" en el contexto de los datos resultantes, se refiere a un intervalo para los datos proporcionados que puede variar de acuerdo con una desviación típica de la media. Asimismo, para los resultados experimentales proporcionados, los datos resultantes pueden estar redondeados hacia arriba o hacia abajo para presentar los datos de forma consistente, sin pérdida de cifras significativas. Como mínimo, y no en un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y técnicas de redondeo habituales.

Si bien los intervalos numéricos y los parámetros que establecen la caracterización de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos de trabajo se indican de la manera más precisa posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene de forma inherente algunos errores que son necesariamente el resultado de la desviación típica que se encuentra en sus respectivas mediciones de ensayo.

Los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos proporcionados en el presente documento se describen con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos, que se ofrecen para ilustrar de manera más completa el alcance de los compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento, pero no debe interpretarse como una limitación del alcance de los mismos. Los ejemplos ilustran la preparación de compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos descritos en el presente documento, y la prueba de estos compuestos de Fórmula (III) o una forma de los mismos *in vitro* y/o *in vivo*. Los expertos en la materia comprenderán que las técnicas de síntesis descritas en estos ejemplos representan técnicas que caen dentro de la práctica de los expertos en la técnica química y, como tales, constituyen modos preferidos para la práctica de las mismas. Sin embargo, debería apreciarse que los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden realizar muchos cambios en los métodos específicos que se desvelan en el presente documento y la forma de los mismos descrita en el presente documento, y dichas variaciones de los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos como se describe en el presente documento, conocidas ahora o desarrolladas más tarde, que estarían dentro del alcance de un experto en la materia, se considera que están dentro del alcance que se describe en el presente documento y se reivindica a continuación.

Aparte de los ejemplos de trabajo, a menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan las cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, datos experimentales y otros que se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones están previstos como modificados por el término "aproximadamente". Por consiguiente, todos estos números representan aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busque obtener por una reacción o como resultado de condiciones experimentales variables. Por lo tanto, dentro de un intervalo esperado de reproductibilidad experimental, el término "aproximadamente" en el contexto de los datos resultantes, se refiere a un intervalo para los datos proporcionados que puede variar de acuerdo con una desviación típica de la media. Asimismo, para los resultados experimentales proporcionados, los datos resultantes pueden estar redondeados hacia arriba o hacia abajo para presentar los datos de forma consistente, sin pérdida de cifras significativas. Como mínimo, y no en un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y técnicas de redondeo habituales.

Si bien los intervalos numéricos y los parámetros que establecen la caracterización de los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos descritos en el presente documento son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos de trabajo se indican de la manera más precisa posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene de forma inherente algunos errores que son necesariamente el resultado de la desviación típica que se encuentra en sus respectivas mediciones de ensayo.

Los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos proporcionados en el presente documento se describen con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos, que se ofrecen para ilustrar de manera más completa el alcance de los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos descritos en el presente documento, pero no debe interpretarse como una limitación del alcance de los mismos. Los ejemplos ilustran la preparación de

compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos descritos en el presente documento, y la prueba de estos compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos *in vitro* y/o *in vivo*. Los expertos en la materia comprenderán que las técnicas de síntesis descritas en estos ejemplos representan técnicas que caen dentro de la práctica de los expertos en la técnica química y, como tales, constituyen modos preferidos para la práctica de las mismas. Sin embargo, debería apreciarse que los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden realizar muchos cambios en los métodos específicos que se desvelan en el presente documento, mientras se obtiene un resultado similar o parecido sin apartarse del espíritu ni del alcance descritos en el presente documento.

Los reactivos y disolventes se usaron tal como se adquirieron (de una variedad de proveedores), excepto cuando se indica. Cuando sea aplicable, el término "Celite" se usa como se muestra en los siguientes ejemplos para representar el nombre comercial CELITE® (marca de tierra de diatomeas). Cuando sea aplicable, las separaciones cromatográficas se realizaron usando técnicas y equipos comúnmente disponibles, tales como, por ejemplo, usando un sistema ISCO CombiFlash® Rf. Cuando sea aplicable, los espectros de RMN se obtuvieron usando técnicas y equipos comúnmente disponibles como, por ejemplo, mediante el uso de un espectrómetro Avance III⁵⁰⁰ de Bruker con disolventes deuterados tales como, por ejemplo, DMSO-*d*₆ o disolvente residual como patrón. Cuando sea aplicable, los puntos de fusión se determinaron usando técnicas y equipos comúnmente disponibles, tales como, por ejemplo, usando un OptiMelt® MPA100 de SRS (valores obtenidos sin corrección/calibración). Cuando sea aplicable, el análisis de TLC (*Thin Liquid Chromatography*) se realizó usando técnicas y equipos comúnmente disponibles, tales como, por ejemplo, mediante el uso de placas con soporte de vidrio Aldrich de 254 nm (60 Å, 250 µm), visualizadas usando UV y tinciones de I₂. Cuando sea aplicable, los espectros de ESI se obtuvieron usando técnicas y equipos comúnmente disponibles, tales como, por ejemplo, mediante el uso de un sistema ACQUITY UPLC®, con valores mostrados como [M+H]⁺ o [M-H]⁻, a menos que se indique otra cosa. Cuando sea aplicable, la estructura del producto se obtuvo mediante un experimento 2D NOESY (Nuclear Overhauser Spectroscopy).

Se proporcionan las siguientes abreviaturas para garantizar que los términos usados en el presente documento no sean ambiguos para un experto en la materia:

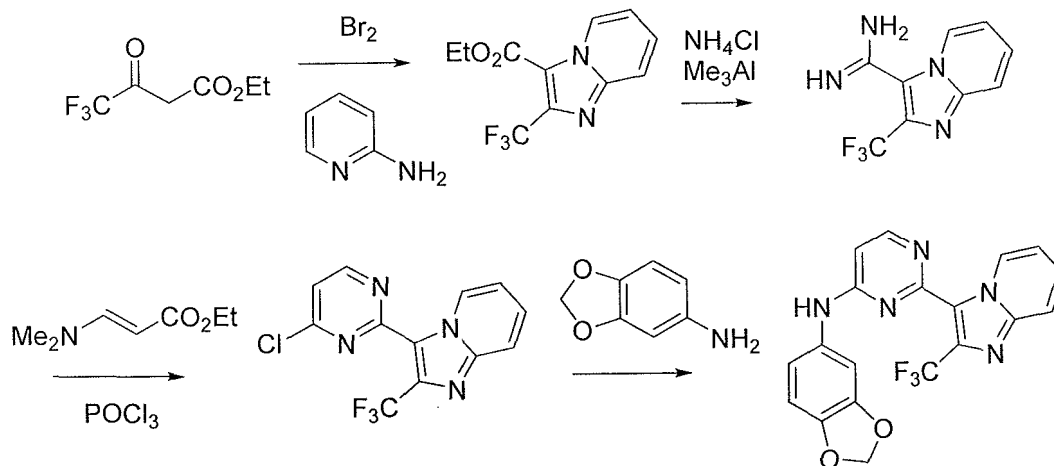
Abreviatura	Significado
AcOH u HOAc	ácido acético
ACN o MeCN	acetonitrilo
AlMe ₃	trimetilaluminio
APC	dímero de cloruro de alilpaladio (II)
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
CsOAc	acetato de cesio
DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
DME	éter dimetílico
DMF	dimetilformamida
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol

(continuación)

Abreviatura	Significado
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
h, min, s	hora (h), minuto (min), segundo (s)
iPrMgCl·LiCl	complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
iPrOAc	acetato de isopropilo
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
KOtBu o t-BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
CL/EM, CLEM o CL-EM	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
MeOH	metanol
MeNH ₂ x HCl	clorhidrato de metanamina
EM	espectroscopía de masas
p.f.	punto de fusión (mostrado en grados centígrados)
MPS	peroximonosulfato de potasio (2KHSO ₅ ·KHSO ₄ ·K ₂ SO ₄)
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaHMDS	hexametildisilazida sódica
NaIO ₄	periyodato sódico
NaOH	hidróxido sódico
NaOtAm	<i>tert</i> -pentóxido sódico
NaOMe	metóxido sódico
NaOEt	etóxido sódico
NaOtBu	<i>tert</i> -butóxido sódico
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NIS	N-yodosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
Oxono	peroximonosulfato de potasio
PCl ₅	percloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo
PCy ₃	triciclohexilfosfina
[Pd]	paladio
Pd/C°	paladio sobre carbono
Pd ₂ (dba) ₃ o Pd ₂ dba ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II)
PdCl ₂ (ACN)	bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II)
PdCl ₂ (alilo)	dímero de cloroalilpaladio (II)
[Pd(OAc) ₂] ₃	acetato de paladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfin)paladio
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
PPh ₃	trifenilfosfina
psi	libras por pulgada cuadrada de presión
Pt/C	platino sobre carbono
PTSA	ácido p-toluenosulfónico
Q-Phos o QPhos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di- <i>tert</i> -butilfosfin)ferroceno
TA	temperatura ambiente
TBSO u OTBS	<i>tert</i> -butildimetilsiloxi
TCDI	1,1'-tiocarbonildiimidazol
t-Bu	<i>tert</i> -butilo
TEA, NEt ₃ , Et ₃ N	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TsOH X H ₂ O	ácido p-toluenosulfónico monohidratado
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento (<i>Ultra Performance Liquid Chromatography</i>)
Xphos o XPhos	2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Ejemplo 1

N-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina (Comp. 28)



Etapa 1. A una solución de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (9,0 g, 48,9 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml), se añadió bromo (2,5 ml, 49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, y luego se concentró bajo nitrógeno seco. Al material bruto en etanol (30 ml), se añadió piridin-2-amina (5,2 g, 55 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 3 horas. Se evaporó el etanol, y se repartió el resto entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó, se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, luego se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco (5,3 g, 42 %).

Etapa 2. A una suspensión de NH₄Cl (2,67 g, 50 mmol) en tolueno (20 ml) a 0 °C, se añadió AlMe₃ (solución 2 M en tolueno, 25 ml, 50 mmol) durante un período de aproximadamente 5 minutos, seguido de la evolución gaseosa. La suspensión se agitó a 0 °C durante 5 minutos, y luego se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadió una solución de 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (2,58 g, 10 mmol) en tolueno (50 ml), a la suspensión. Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 72 horas, y luego se enfrió en un baño de hielo, y se inactivó con MeOH (100 ml) y NaOH (2 g, 50 mmol). La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, proporcionando 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidamida bruta en forma de un sólido de color parduzco (2,3 g).

Etapa 3. Se calentó una mezcla de 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidamida (2,3 g, 10 mmol) y 3-(dimetilamino)acrilato de etilo (7,2 g, 50 mmol) en éter difenílico (10 ml) a 160 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con hexano (200 ml). El precipitado se filtró y se lavó con hexanos, proporcionando 2-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color pardo claro. El sólido se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadió a la mezcla POCl₃ (1,9 ml, 20 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 30 minutos, se enfrió en un baño de agua con hielo, después se diluyó con diclorometano (100 ml), y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se secó, luego se filtró a través de Celite y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 3-(4-cloropiridin-2-il)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina en forma de un material sólido de color amarillo claro (1,09 g, 37 % en 3 etapas). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,7; 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 7,0; 1,1 Hz, 1H).

Etapa 4. A una solución de 3-(4-cloropiridin-2-il)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (75 mg, 0,25 mmol) y benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (69 mg, 0,5 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C, se añadió KOTBu (solución 1 M en THF, 1 ml, 1 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con HOAc, después se repartió entre EtOAc y agua. La porción orgánica se secó, luego se concentró, y el resto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (58 mg, 58 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,70 (s, 1H), 9,43 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,1; 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,17 (td, J = 6,9; 0,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H); EM *m/z* 400 [M+H]⁺.

Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Comp.	Nombre y datos
2	N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,85 (dt, J = 6,9; 0,9 Hz, 1H), 9,45 (s a, 1H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 8,8; 0,9 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,8; 6,6, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 4,4; 3,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,25-4,30 (m, 4H), 2,75 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 360 [M+H] ⁺
3	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,06 (s a, 1H), 9,81 (dt, J = 6,9; 1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (dt, J = 8,8; 1,1 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,8; 6,6, 1,3 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 6,9; 1,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 370 [M+H] ⁺
4	N-(4-metoxifenil)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 9,44 (s a, 1H), 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 8,8; 0,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,37 (ddd, J = 8,9; 6,9; 1,3 Hz, 1H), 6,97-7,00 (m, 2H), 6,95 (td, J = 6,9; 0,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,73 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 332 [M+H] ⁺
5	N-(4-clorofenil)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,81 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 9,78 (s a, 1H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,40 (ddd, J = 8,2; 6,9; 1,3 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 6,9; 1,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 336 [M+H] ⁺
6	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-fenilpirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,85 (dt, J = 6,9; 0,9 Hz, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 3H), 7,11 (tt, J = 7,4; 0,9 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 7,5; 5,5; 0,9 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 302 [M+H] ⁺
7	2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,25 (s a, 1H), 9,36 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (ddd, J = 9,1; 6,9; 1,1 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 6,9; 1,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 5,7 Hz, 1H); EM <i>m/z</i> 424 [M+H] ⁺
8	N-(4-clorofenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,95 (s a, 1H), 9,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H); EM <i>m/z</i> 390 [M+H] ⁺
9	N-(4-metilfenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,75 (s a, 1H), 9,41 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 370 [M+H] ⁺
10	N-(4-bromofenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,97 (s a, 1H), 9,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 8,0; 6,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H); EM <i>m/z</i> 435 [M+H] ⁺
11	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 9,52 (dt, J = 7,3; 0,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 9,1; 0,9 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (td, J = 6,9; 1,3 Hz, 1H), 6,87 (s a, 1H), 6,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,46 (t, J = 73,8 Hz, 1H); EM <i>m/z</i> 422 [M+H] ⁺
12	N-(4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 9,63 (dt, J = 7,3; 0,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 9,1; 0,9 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 9,0; 6,8; 1,3 Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,00 (td, J = 6,9; 0,9 Hz, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 6,91 (s a, 1H), 6,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 386 [M+H] ⁺
13	2-[6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,24 (s a, 1H), 9,56-9,72 (m, 1H), 8,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83-7,98 (m, 3H), 7,63-7,74 (m, 3H), 6,90 (d, J = 5,4 Hz, 1H); EM <i>m/z</i> 458 [M+H] ⁺
14	2-[6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 9,72-9,82 (m, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65-7,77 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0; 2,7 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 9,6; 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (s a, 1H), 6,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H); EM <i>m/z</i> 474 [M+H] ⁺
15	N-(4-bromofenil)-2-[6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,96 (s a, 1H), 9,60 (dd, J = 2,0; 0,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,6; 0,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,6; 2,0 Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,50-7,55 (m, 2H), 6,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H); EM <i>m/z</i> 469 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
16	2-[6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 9,60-9,78 (m, 1H), 8,40 (dd, $J = 6,0$; 0,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 9,5$; 0,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,8$; 2,5 Hz, 2H), 7,31 (dd, $J = 9,6$; 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,76 (s a, 1H), 6,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,46 (t, $J = 74,4$ Hz, 1H); EM m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$
17	N-(4-clorofenil)-2-[6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 9,59-9,75 (m, 1H), 8,41 (dd, $J = 6,0$; 0,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 9,6$; 0,8 Hz, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H), 6,74 (s a, 1H), 6,55 (dd, $J = 6,0$; 1,3 Hz, 1H); EM m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$
18	2-[2-metil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,33 (s a, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,86 (s, 3H); EM m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$
19	N-(4-bromofenil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,30 (s, 1H), 10,07 (s a, 1H), 8,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,87-7,96 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,83 (s, 3H); EM m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$
20	N-(4-metilfenil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,28 (s, 1H), 9,83 (s a, 1H), 8,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); EM m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$
21	2-[6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-metilfenil)pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,78 (s, 1H), 9,63 (s a, 1H), 8,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 10,1$; 5,4 Hz, 1H), 7,70 (ddd, $J = 10,7$; 7,9; 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H); EM m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$
22	2-[6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,63 (s a, 1H), 8,41 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 9,9$; 5,2 Hz, 1H), 7,69 (ddd, $J = 10,0$; 7,8; 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H); EM m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$
23	2-[5-cloro-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,5$; 1,9 Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,73-6,80 (m, 2H), 6,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); EM m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$
24	2-[5-cloro-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,47 (s a, 1H), 8,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,8$; 1,9 Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 74,4$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); EM m/z 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$
25	N-(4-bromofenil)-2-[5-cloro-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,24 (s a, 1H), 8,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,43-7,52 (m, $J = 8,5$ Hz, 3H), 6,87 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); EM m/z 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$
26	N-(4-bromofenil)-2-(6-fluoro-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,75 (s a, 1H), 9,55 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,8$; 5,0 Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,57 (td, $J = 9,1$; 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,46 (m, $J = 7,6$ Hz, 3H), 7,01-7,21 (m, 4H), 6,72 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); EM m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$
27	2-(6-fluoro-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,88 (s a, 1H), 9,49-9,61 (m, 1H), 8,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 9,9$; 5,2 Hz, 1H), 7,66-7,75 (m, 3H), 7,39-7,49 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H); EM m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$
29	N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,63 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,84 (dt, $J = 9,1$; 0,9 Hz, 1H), 7,58 (ddd, $J = 9,0$; 6,8; 1,3 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,15 (td, $J = 6,9$; 1,3 Hz, 0H), 7,01 (dd, $J = 8,5$; 2,2 Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,20-4,29 (m, 4H); EM m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$
30	N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 9,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,69 (dt, $J = 9,1$; 0,9 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (ddd, $J = 9,0$; 6,8; 1,3 Hz, 1H), 6,91 (td, $J = 7,0$; 1,3 Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); EM m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
31	N ² ,N ² -dimetil-N ⁵ -[2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-il]piridin-2,5-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,32 (ddd, J = 9,1; 6,9, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 6,9; 0,9 Hz, 1H), 6,81 (s a, 0H), 6,51 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,08 (s, 6H); EM <i>m/z</i> 400 [M+H] ⁺
32	2-[6-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,25 (s a, 1H), 9,66 (dd, J = 1,9; 0,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 9,6; 0,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,5; 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H); EM <i>m/z</i> 503 [M+H] ⁺
33	2-[6-bromo-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,70-9,86 (m, 1H), 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,6; 1,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (s a, 1H), 3,78 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 465 [M+H] ⁺
34	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,77 (s, 1H), 9,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 9,1; 6,9; 1,3 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,13 (td, J = 6,9; 1,1 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 6,9; 0,9 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 404 [M+H] ⁺
35	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,80 (s, 1H), 9,40 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 7,85 (dt, J = 9,1; 1,0 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,1; 6,6; 1,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8; 2,8 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 6,9; 1,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 420 [M+H] ⁺
36	N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,92 (s, 1H), 9,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 9,1; 1,1 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,1; 6,9; 1,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2; 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 6,9; 1,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 404 [M+H] ⁺
37	N-(4-etoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,64 (s a, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,41 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 9,1; 1,3 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 9,1; 6,9, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,02 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H); EM <i>m/z</i> 400 [M+H] ⁺
38	N-[4-(propan-2-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,76 (s, 1H), 9,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 9,1; 0,9 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,8; 6,6; 1,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (td, J = 6,9; 0,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,89 (pt a, J = 6,9 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 7H); EM <i>m/z</i> 398 [M+H] ⁺
39	N-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,98 (s, 1H), 9,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 9,1; 1,3 Hz, 1H), 7,76-7,84 (m, J = 3,5 Hz, 4H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,0; 6,8; 1,3 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 6,9; 1,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 1,9 Hz, 1H); EM <i>m/z</i> 422 [M+H] ⁺
45	N-(4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,53 (s a, 1H), 9,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 8,2; 2,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 387 [M+H] ⁺
46	2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,41-9,49 (m, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,49 (dd, J = 6,0; 2,2 Hz, 1H), 8,02-8,12 (m, 1H), 7,83-7,92 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,93-7,32 (m, 2H); EM <i>m/z</i> 425 [M+H] ⁺
47	N-(4-clorofenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,53 (dd, J = 4,9; 1,4 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,70-7,81 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H); EM <i>m/z</i> 391 [M+H] ⁺
48	2-[6-metoxi-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,31 (s a, 1H), 9,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 9,8; 2,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 454 [M+H] ⁺

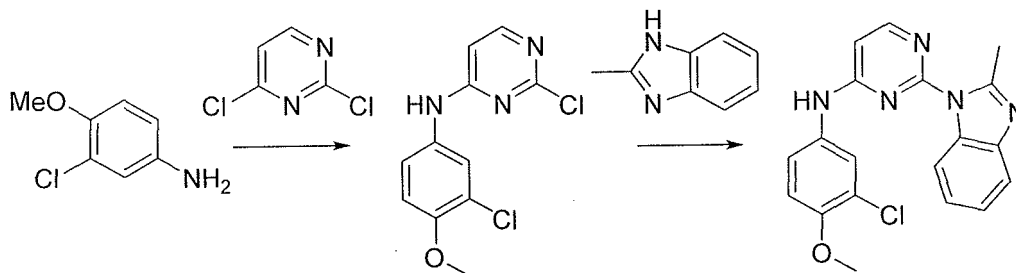
(continuación)

Comp.	Nombre y datos
49	2-[6-metoxi-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,65 (s a, 1H), 8,96-9,06 (m, 1H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 9,6; 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H); EM m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$
50	N-(4-metoxifenil)-2-[6-metoxi-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,04 (s a, 1H), 8,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,75-7,79 (m, 3H), 7,38 (dd, J = 9,1; 2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,33 (s, 3H); EM m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$
51	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-metoxi-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,90 (s a, 1H), 8,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 9,8; 2,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H); EM m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$
53	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 9,74 (dd, J = 4,9; 1,4 Hz, 1H), 9,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,30 (s a, 1H), 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,89-8,00 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 6,0; 1,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 74,4 Hz, 1H); EM m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$
54	2-[6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,25 (s a, 1H), 9,58 (ddd, J = 5,7; 1,9; 0,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (ddd, J = 9,8; 5,4; 0,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (ddd, J = 9,9; 7,7; 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H); EM m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$
55	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 9,75 (dd, J = 5,5; 2,0 Hz, 1H), 9,10 (s a, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,84 (ddd, J = 9,8; 5,4; 0,9 Hz, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,60 (ddd, J = 10,0; 7,6; 2,5 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 6,99 (t, J = 74,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H); EM m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$
56	N-[4-(trifluorometil)fenil]-2-[2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10,03 (s a, 1H), 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,21-8,36 (m, 1H), 8,00-8,15 (m, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,03 (t, J = 6,8 Hz, 1H); EM m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$
60	N-(4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,49 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,03-8,31 (m, 2H), 7,30-7,55 (m, 3H), 7,00-7,12 (m, 2H), 6,79-6,87 (m, 3H), 3,76 (s, 3H); EM m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$
62	N-(4-metilfenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 9,58 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H); EM m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$
118	2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,10 (s, 1H), 9,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,51 (s app., 1H), 8,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75-7,86 (m, 3H), 7,46 (ddd, J = 9,1; 6,6; 0,9 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 6,9; 1,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,0 Hz, 1H); EM m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 2

N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-amina (Comp. 40)

5



Etapa 1. Se mezclaron 3-cloro-4-metoxianilina (2,07 g, 13,1 mmol), 2,4-dicloropirimidina (1,95 g, 13,1 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) en isopropanol (10 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 13 horas, luego se concentró parcialmente, se diluyó con agua, y se basificó con K_2CO_3 . El precipitado se filtró, después se lavó con agua, seguida de hexano. El isómero principal, 2-cloro-N-(3-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-4-amina (2,07 g, 59 %) se recrystalizó en metanol en forma de un sólido de color blanco.

10

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,99 (s a, 1H), 8,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

Etapa 2. Se mezclaron 2-cloro-N-(3-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-4-amina (84 mg, 0,31 mmol), 2-metil-1H-benzo[d]imidazol (82 mg, 0,62 mmol) y K_2CO_3 (86 mg, 0,62 mmol) en DMF (2 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 3 días, luego se enfrió, se dividió entre agua y EtOAc, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (29 mg, 26 %).

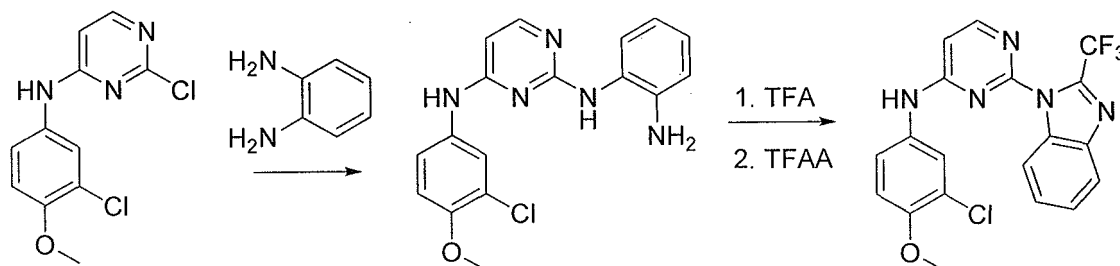
RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,94 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,03-8,10 (m, 1H), 7,82-7,90 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,79 (s, 3H); EM m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Comp.	Nombre y datos
1	N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,79 (s a, 1H), 8,36 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,95-8,17 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42-7,54 (m, 2H), 7,17-7,33 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); EM m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$
41	2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,37 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,01-8,06 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,26 (quind ap., $J = 7,3; 1,4$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,81 (s, 3H); EM m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$
61	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-amina RMN de ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,32 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,59 (3H, d, $J = 8$ Hz), 7,26 (2H, m), 7,14 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,0 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 6$ Hz), 2,82 (3H, s); EM m/z 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 3

N-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-[2-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]pirimidin-4-amina (Comp. 42)



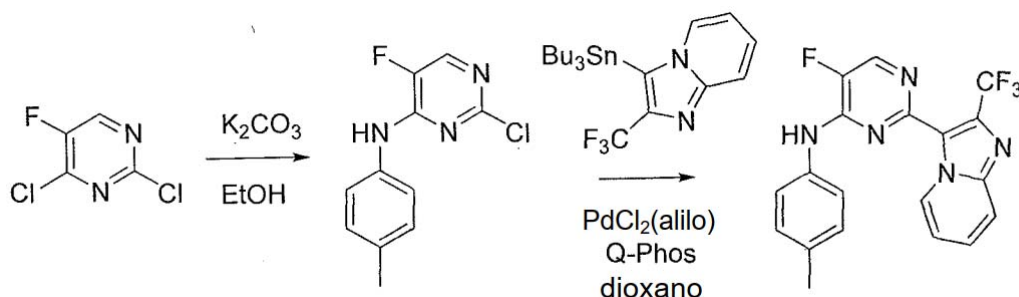
Se calentó una mezcla de 2-cloro-N-(3-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-4-amina (280 mg, 1,03 mmol) y benceno-1,2-diamina (540 mg, 5 mmol) en isopropanol (5 ml) en un horno microondas a 160°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, luego se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró, proporcionando un primer producto intermedio bruto de N^2 -(2-aminofenil)- N^4 -(3-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-2,4-diamina. Se disolvió el primer producto intermedio bruto en diclorometano (5 ml), y luego se añadió anhídrido trifluoroacético en dos porciones (0,5 ml cada una). Se lavó la mezcla de reacción con una solución acuosa de NaHCO_3 , y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando un segundo producto intermedio bruto de N-(2-(4-(3-cloro-4-metoxifenilamino)-pirimidin-2-ilamino)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

A una solución del segundo producto intermedio bruto (71 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se calentó en un horno microondas a 180°C durante 1 hora y 45 minutos tras lo que la UPLC mostró la conversión completa. El producto final se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 59 %).

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,06-10,18 (m, 1H), 8,45 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, $J = 8,2; 8,2; 1,3$ Hz, 1H), 7,50 (td, $J = 7,9; 1,3$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 9,0; 2,7$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H); EM m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

5-fluoro-N-(4-metilfenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina (Comp. 43)



Etapa 1: Se agitó una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,00 g, 5,99 mmol), 4-toluidina (642 mg, 5,99 mmol) y K_2CO_3 (1,66 g, 12,0 mmol) en EtOH (10 ml) durante 18 horas a 50 °C. La mezcla se filtró a través de Celite y se purificó mediante cromatografía en columna, produciendo 2-cloro-5-fluoro-N-p-tolilpirimidin-4-amina (1,19 g, 84 %).

Etapa 2: Se agitó una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-N-p-tolilpirimidin-4-amina (165 mg, 0,69 mmol), 3-(tributylestanil)-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (300 mg, 0,63 mmol), Q-Phos (13,5 mg, 0,019 mmol) y $PdCl_2(alilo)$ (6,9 mg, 0,019 mmol) en dioxano (1,5 ml) durante 2 horas a 90 °C. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna, produciendo el compuesto del título (213 mg, 80 %).

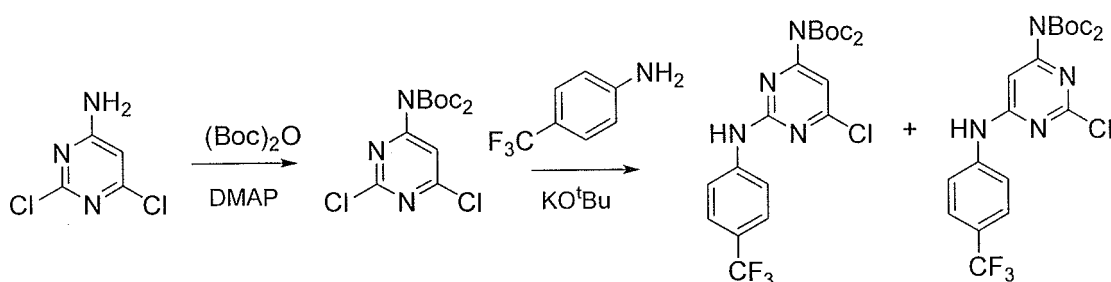
RMN de 1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,24-9,29 (1H, m) 8,29 (1H, d, $J = 2,84$ Hz), 7,66-7,71 (1H, m) 7,46 (2H, d, $J = 8,51$ Hz), 7,31 (1H, ddd, $J = 9,14; 6,62; 1,26$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,20$ Hz), 6,82-6,89 (2H, m), 2,30 (3H, s); EM m/z 388,2 $[M+H]^+$.

Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Comp.	Nombre y datos
44	5-cloro-N-(4-metilfenil)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4-amina RMN de 1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,34-9,42 (1H, m), 8,51 (1H, s), 7,80 (1H, dd, $J = 9,14; 0,95$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,51$ Hz), 7,41 (1H, ddd, $J = 8,99; 6,78; 1,26$ Hz), 7,20-7,27 (3H, m), 6,91 (1H, td, $J = 6,94; 1,26$ Hz), 2,42 (3H, s); EM m/z 404,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 5

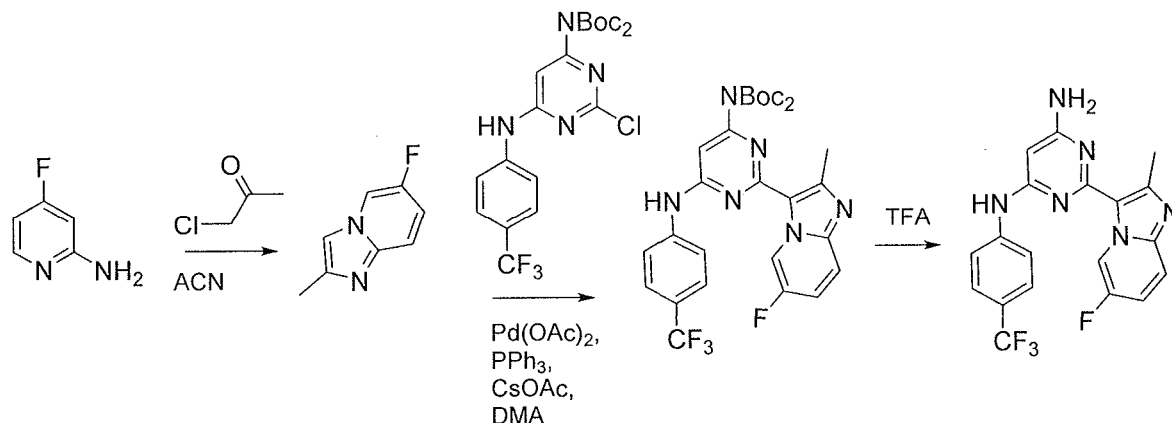
2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina (Comp. 68)



Etapa 1. Se trató una mezcla de 2,6-dicloropirimidin-4-amina (3,78 g, 23,05 mmol) y DMAP (cat.) en diclorometano (20 ml) con di-*terc*-butildicarbonato (11,05 g, 50,71 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua con hielo (120 ml) y se extrajo con diclorometano (150 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, luego se filtró y se evaporó. Se separó el material residual mediante filtración a través de una capa de gel de sílice (100 g), proporcionando (2,6-dicloropirimidin-4-il)imidodicarbonato di-*terc*-butilico en forma de un aceite (7,55 g, 90 %).

Etapa 2. Se trató una solución de (2,6-dicloropirimidin-4-il)imidodicarbonato di-*terc*-butilico (1,75 g, 4,81 mmol) y 4-trifluorometilaniлина (775,0 mg, 4,81 mmol) en THF (10 ml) con solución de *terc*-butóxido de potasio (1 M en THF, 9,62 ml, 9,62 mmol) a -78 °C. La mezcla se dejó en agitación, y se calentó hasta 0 °C durante 20 minutos. La mezcla se vertió luego en agua con hielo (120 ml) y se extrajo con diclorometano (150 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, luego se filtró y se evaporó. Se separó el material residual mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con hexano luego con acetato de etilo al 2 %-hexano), proporcionando 6-cloro-2-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*terc*-butilico (750,0 mg, rendimiento del 32 %), y (eluyendo con acetato de etilo al 4 %-hexano) 2-cloro-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-

4-iliminodicarbonato di-*terc*-butílico (1,08 g, 46 %).



5 Etapa 3. Se mezclaron previamente 4-fluoropiridin-2-amina (8,57 g, 76,44 mmol) y cloroacetona (12,99 g, 71,67 mmol), y se agitó en un matraz de fondo redondo de 250 ml a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla resultante se diluyó con acetonitrilo (50 ml) y se sometió a reflujo durante una noche. Se evaporó el acetonitrilo, y se añadió éter etílico (200 ml) para producir un precipitado, que se recogió por filtración. Se repartió el sólido entre diclorometano (300 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (250 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, luego se filtró y se concentró a presión reducida. Se separó el material residual mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano a 1:1), proporcionando 6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (5,20 g, 46 %) en forma de un sólido vítreo. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,95-7,99 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 5,04; 9,77 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 2,44 (d, *J* = 0,63 Hz, 3H); EM *m/z* 151,0 (100) [M+H]⁺.

15 Etapa 4. Se desgasificó una mezcla de 6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (445,0 mg, 2,97 mmol), 2-cloro-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*terc*-butílico (1,0 g, 5,78 mmol), acetato de paladio (II) (33,4 mg, 0,149 mmol), trifenilfosfina (46,7 mg, 0,178 mmol), acetato de cesio (1,14 g, 5,94 mmol) y DMA (5 ml) mediante tres ciclos de bombeo al vacío y purga de N₂, y después se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. La solución se enfrió y se vertió en agua (50 ml), y esta mezcla se extrajo con diclorometano. Se secó la fracción extraída sobre MgSO₄, luego se filtró y se concentró a presión reducida. Se trituró el material residual con éter etílico, proporcionando 2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*terc*-butílico (706,0 mg, 83 %).

25 Etapa 5. Se trató una solución de 2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*terc*-butílico (140 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (2 ml) con TFA (0,4 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se concentró a presión reducida, y el material residual se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, luego se filtró y se evaporó. Se trituró el material residual con éter etílico, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (87,0 mg, 87 %). p.f. 209-211 °C. RMN de ¹H (500 MHz, Acetona-*d*₆) δ ppm 10,40 (dd, *J* = 2,21; 5,36 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,11-8,27 (m, 1H), 7,78-7,85 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,83 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,83 Hz, 2H), 6,47 (s a, 2H), 6,03 (s, 1H), 2,93 (s, 3H); EM *m/z* 403,5 (100) [M+H]⁺, 404,4 (30).

35 Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

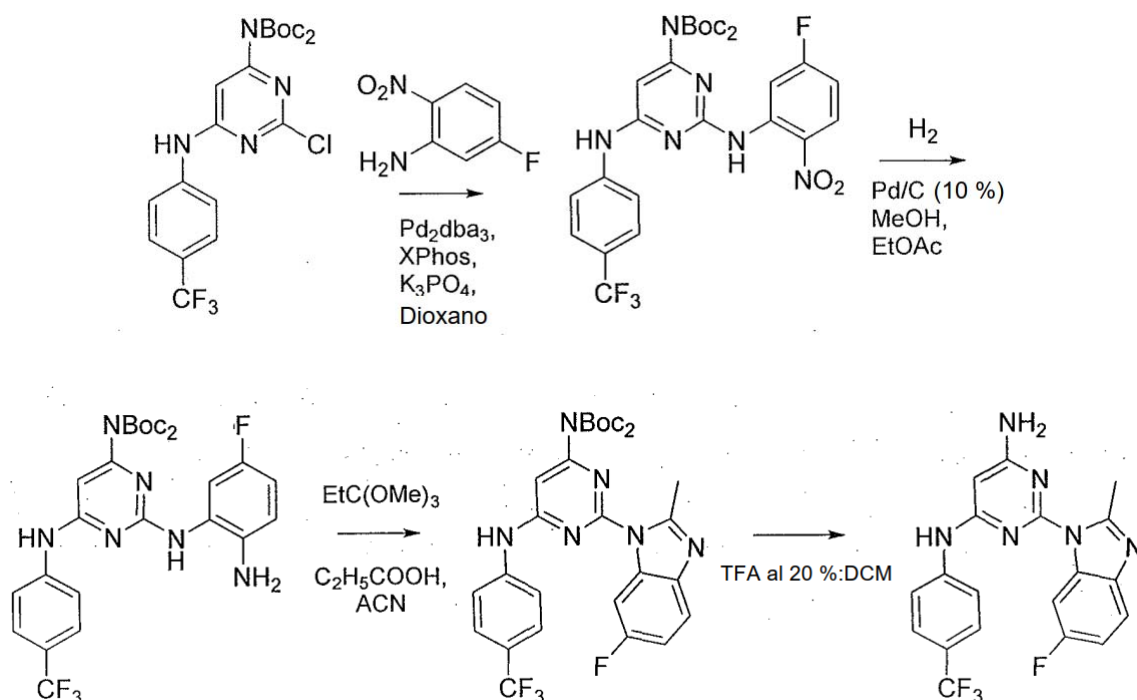
Comp.	Nombre y datos
65	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,67 (ddd, <i>J</i> = 1,10; 1,26; 7,09 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,73 (td, <i>J</i> = 1,10; 9,14 Hz, 1H), 7,59-7,66 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,51 (ddd, <i>J</i> = 1,26; 6,94; 9,14 Hz, 1H), 7,15-7,23 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 6,80-7,10 (t, <i>J</i> = 75,00 Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,11 (s a, 2H), 5,96 (s, 1H); EM <i>m/z</i> 437,3 [M+H] ⁺
66	2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina p.f. 203-205 °C; EM <i>m/z</i> 439,4 [M+H] ⁺
67	N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4,6-diamina p.f. 199-202 °C; EM <i>m/z</i> 455,3 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
69	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 10,41 (dd, $J = 2,21$; 5,36 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71-7,89 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 9,77$ Hz, 2H), 7,20-7,26 (d, $J = 9,77$ Hz, 2H), 6,81-7,11 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 6,36 (s a, 2H), 5,91 (s, 1H), 2,91 (s, 3H); p.f. 136-138 °C; EM m/z 401,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
75	2-(2-ciclopropil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,06 (dd, $J = 2,21$; 5,99 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,70-7,87 (m, 1H), 7,58 (dd, $J = 5,52$; 9,62 Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 2,68$; 7,72; 9,77 Hz, 1H), 6,98-7,28 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,42-3,56 (m, 1H), 0,89-1,11 (m, 4H); p.f. 198-200 °C; EM m/z 445,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
84	[3-(4-amino-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]pirimidin-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanol RMN de ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 9,36-9,77 (m, 1 H), 7,90-7,97 (m, 2 H), 7,59-7,69 (m, 1 H), 7,50-7,55 (m, 2 H), 7-7,45 (m, 1 H), 6,55-6,58 (m, 1 H), 4,86 (s, 2 H); EM m/z 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
100	2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,45 (dd, $J = 2,84$; 5,67 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,84$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 6,82 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 2,84 (s, 3H); p.f. 256-258 °C; EM m/z 404,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 6

- 5 2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina (Comp. 71)



- 10 Etapa 1: Se desgasificó una mezcla de 5-fluoro-2-nitroanilina (156,2 mg, 1,00 mmol), 2-cloro-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*tert*-butilico (480,0 mg, 0,98 mmol), 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (Xphos) (56,1 mg, 0,1 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (53,8 mg, 0,05 mmol) y fosfato potásico (625,0 mg, 2,95 mmol) en dioxano (2 ml) mediante tres ciclos de bombeo al vacío, y purga de N_2 , y después se calentó a 100 °C durante 2 horas. La solución se enfrió y se vertió en agua (10 ml), y esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Se secó la fracción extraída sobre MgSO_4 , luego se filtró y se evaporó. Se separó el material residual mediante cromatografía en columna (eluyendo con diclorometano:hexano a 1:1, luego con acetato de etilo:diclorometano a 1:2), proporcionando 2-(5-fluoro-2-nitrofenilamino)-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*tert*-butilico (483,0 mg, 81 %).
- 15
- 20 Etapa 2: Se puso un recipiente de reacción a presión cargado con 2-(5-fluoro-2-nitrofenilamino)-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*tert*-butilico (483,0 mg), Pd/C (10 %, húmedo, 48,0 mg) y acetato de etilo:metanol a 1:1 (5 ml) sobre un agitador de Parr. La mezcla se desgasificó mediante tres ciclos de

bombeo al vacío y purga de N₂. Se presurizó el recipiente con hidrógeno a 275,79 kPa (40 psi) y se agitó durante 2 horas. Se retiró el carbón vegetal por filtración, y el disolvente se evaporó, dando 2-(2-amino-5-fluorofenilamino)-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)-pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*terc*-butílico. El material residual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM *m/z* 579,6 (100) [M+H]⁺, 580,6 (40).

Etapa 3: Se calentó una mezcla de 2-(2-amino-5-fluorofenilamino)-6-(4-(trifluorometil)-fenilamino)pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*terc*-butílico (365,0 mg, 0,63 mmol), ortoacetato de trietilo (306,0 mg, 1,89 mmol), ácido p-toluenosulfónico (5,0 mg, 0,025 mmol) y etanol (2,0 ml) a reflujo durante 2 horas. Después de un período de refrigeración, se repartió la mezcla entre diclorometano (20 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, luego se filtró y se evaporó. El aceite residual se trituroó con éter etílico, proporcionando 2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*terc*-butílico (316,0 mg, 83 %). EM *m/z* 603,6 (100) [M+H]⁺, 604,6 (40).

Etapa 4: Se trató una solución del producto (316,0 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml) con TFA (1 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó, y el material residual se trituroó con éter etílico, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (152,0 mg, 73 %). p.f. 253-255 °C.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,72 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,51 Hz, 2H), 7,52-7,69 (m, 3H), 7,45 (dd, *J* = 1,89; 9,14 Hz, 1H), 7,01-7,24 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 2,66 (s, 3H); EM *m/z* 403,3 (100) [M+H]⁺.

Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

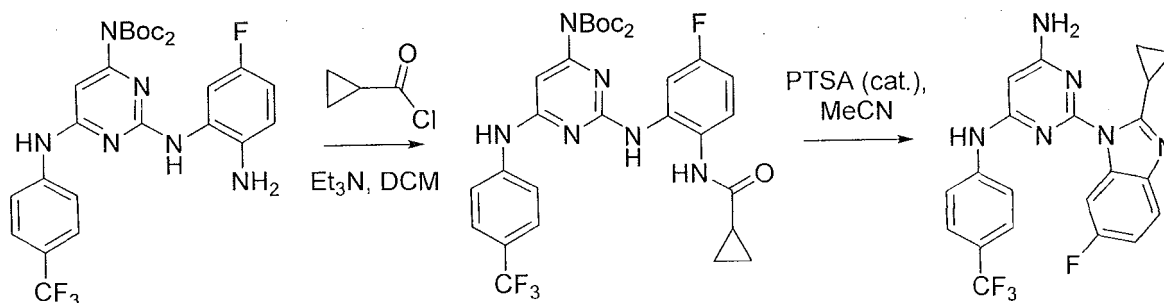
Comp.	Nombre y datos
93	2-(6-cloro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,76 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,5; 1,9 Hz, 1H), 7,02 (s a, 2H), 5,90 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 419,8 [M+H] ⁺
72	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,25 (s, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 2,21; 10,09 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 5,04; 8,83 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,83 Hz, 2H), 7,00-7,30 (t, <i>J</i> = 75,00 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,07 (dt, <i>J</i> = 2,36; 9,06 Hz, 1H), 6,84 (s a, 2H), 5,74 (s, 1H), 2,80 (s, 3H); p.f. 168-170 °C; EM <i>m/z</i> 401,5 [M+H] ⁺
76	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,47 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 9,14 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 12,93 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 5,04; 8,20 Hz, 1H), 7,00-7,28 (t, <i>J</i> = 70,00 Hz, 1H), 7,27-7,39 (m, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,51 Hz, 1H), 7,08 (t, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1H), 6,94 (s a, 2H), 5,80 (s, 1H), 2,50 (s a, 3H); p.f. 182-183 °C; EM <i>m/z</i> 419,4 [M+H] ⁺
77	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,47 (s a, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,14 Hz, 1H), 7,50-7,74 (m, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 5,04 Hz, 1H), 7,00-7,28 (t, <i>J</i> = 70,00 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,88 Hz, 1H), 6,93 (s a, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,27 (m, 2H), 1,28 (t, <i>J</i> = 6,62 Hz, 3H); p.f. 156-158 °C; EM <i>m/z</i> 433,5 [M+H] ⁺
81	2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,64 (s, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 2,52; 10,09 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,20 Hz, 2H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,98 (s a, 2H), 5,88 (s, 1H), 3,28 (c, <i>J</i> = 7,46 Hz, 2H), 1,28 (t, <i>J</i> = 7,57 Hz, 3H); p.f. 201-203 °C; EM <i>m/z</i> 417,2 [M+H] ⁺
96	2-(6-cloro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,11 (s a, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 13,9; 1,6 Hz, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 8,5; 1,9 Hz, 1H), 6,57 (s a, 2H), 6,07 (s, 1H), 2,87 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 437,8 [M+H] ⁺
97	2-(6-cloro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,56 (s a, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 6,6; 2,2 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 8,5; 2,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 6,6; 2,2 Hz, 2H), 6,94 (t, <i>J</i> = 74,7 Hz, 1H), 6,35 (s a, 2H), 5,91 (s, 1H), 2,85 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 418,0 [M+H] ⁺
98	2-(5-cloro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,94 (s a, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 14,3; 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,7; 1,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,7; 2,0 Hz, 1H), 7,10 (s a, 2H), 5,93 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 437,8 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
99	2-(5-cloro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,99 (s a, 1H), 8,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,00-8,03 (m, 2H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 8,8; 2,2$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 75,0$ Hz, 1H), 6,79 (s a, 2H), 6,38 (s, 1H), 3,32 (s, 3H); EM m/z 417,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$
144	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,25 (s, 1H), 7,84-8,12 (m, 1H), 7,60 (dd, $J = 5,04; 8,51$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,01-7,31 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 7,04-7,13 (m, 1H), 6,84 (s a, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,28 (c, $J = 7,25$ Hz, 2H), 1,28 (t, $J = 7,41$ Hz, 3H); p.f. 166-168 °C; EM m/z 415,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 7

2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina (Comp. 82)



Etapa 1: A una solución de 2-(2-amino-5-fluorofenilamino)-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*tert*-butilico (212,0 mg, 0,37 mmol), trietilamina (42,0 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (2 ml), se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (38,3 mg, 0,37 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , luego se filtró y se evaporó, dando 2-(2-(ciclopropanocarbonylamino)-5-fluorofenilamino)-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)-pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*tert*-butilico. El sólido residual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Se calentó una mezcla de 2-(2-(ciclopropanocarbonylamino)-5-fluorofenilamino)-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)-pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*tert*-butilico bruto, ácido p-toluenosulfónico (7,0 mg, 0,037 mmol) y acetonitrilo (3 ml) en un horno microondas a 180 °C durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , luego se filtró y se evaporó. Se separó el material residual mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con diclorometano:hexano a 1:1, luego con MeOH :acetato de etilo al 50 % en diclorometano a 1:5), proporcionando el compuesto del título (103,0 mg, 65 % para dos etapas). p.f. 203-206 °C.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,49-9,59 (m, 1H), 7,70 (td, $J = 1,00; 13,24$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,57$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,57$ Hz, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,88 (s a, 2H), 5,77 (s, 1H), 2,88-3,01 (m, 1H), 0,97-1,05 (m, 2H), 0,86-0,95 (m, 2H); MS m/z 429,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 430,2 (20).

Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

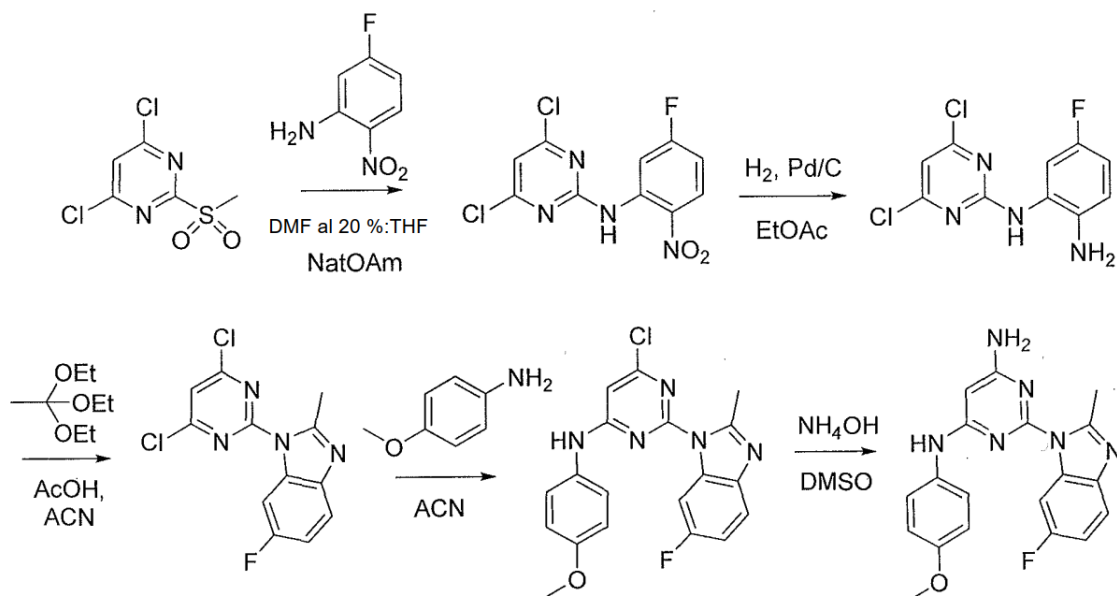
Comp.	Nombre y datos
78	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,53 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 5,04; 8,83$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,52$ Hz, 1H), 6,98-7,26 (t, $J = 70,00$ Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,03-7,09 (m, 1H), 6,98 (s a, 2H), 5,82 (s, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,10-1,15 (m, 2H), 1,01-1,08 (m, 2H); p.f. 186-188 °C; EM m/z 445,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
83	2-(2-ciclopropil-5-fluoro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,69 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 5,04; 8,83$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,34 (dd, $J = 2,52; 9,46$ Hz, 1H), 6,93-7,09 (m, 3H), 5,78-5,93 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 1,13-1,19 (m, 2H), 1,04-1,08 (m, 2H); EM m/z 429,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
143	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,30 (s, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8,83$ Hz, 3H), 7,00-7,30 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,02-7,10 (m, 1H), 6,83-6,92 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 3,08-3,20 (m, 1H), 1,09-1,14 (m, 2H), 0,99-1,07 (m, 2H); p.f. 175-177 °C; EM m/z 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
145	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(difluorometil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,32 (s, 1H), 8,36 (dd, $J = 1,89$; 10,09 Hz, 1H), 7,95-8,16 (t, $J = 52,5$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 5,04$; 8,83 Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,04-7,34 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 7,27 (dt, $J = 2,36$; 9,06 Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 6,98 (s a, 2H), 5,76 (s, 1H); p.f. 114-115 °C; EM m/z 437,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
149	2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,70 (s, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,19 (ddd, $J = 1,58$; 5,04; 7,25 Hz, 2H), 7,00 (s a, 2H), 5,90 (s, 1H), 2,94-3,03 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,05 (m, 2H); p.f. 199-201 °C; EM m/z 411,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
150	2-[2-(metoximetil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,66 (s, 1H), 8,09-8,20 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,97 (s a, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,25 (s, 3H); p.f. 212-213 °C; EM m/z 415,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
151	2-[2-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,69 (s, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,17-7,25 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,96-4,08 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,94$ Hz, 6H); p.f. 216-218 °C; EM m/z 413,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
152	2-[2-(difluorometil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,71 (s, 1H), 8,36-8,52 (m, 1H), 7,89-8,11 (t, $J = 55,00$ Hz, 1H), 7,80-7,87 (m, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,35-7,48 (m, 2H), 6,92-7,20 (m, 2H), 5,91 (s, 1H); p.f. 187-188 °C; EM m/z 421,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 8

- 5 2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina (Comp. 265)



- 10 Etapa 1: A una mezcla de 5-fluoro-2-nitroanilina (8,16 g, 35,93 mmol), 4,6-dicloro-2-(metilsulfonyl)pirimidina (5,06 g, 32,67 mmol), THF (50 ml) y DMF (12 ml), se añadió *terc*-pentóxido sódico (2,5 M en THF, 28,6 ml, 71,5 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, luego se añadió agua con hielo (300 ml), formándose un precipitado. El sólido se recogió por filtración, luego se lavó con agua y hexano, proporcionando 4,6-dicloro-N-(5-fluoro-2-nitrofenil)pirimidin-2-amina (9,32 g, 95 %).

- 15 Etapa 2: Se desgasificó un matraz de 250 ml cargado con 4,6-dicloro-N-(5-fluoro-2-nitrofenil)pirimidin-2-amina (6,35 g, 21,03 mmol), Pd/C (10 %, húmedo, 635,0 mg) y acetato de etilo (50 ml) mediante tres ciclos de bombeo al vacío y

purga de N₂, y luego se llenó con hidrógeno de un globo de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se retiró el carbón vegetal por filtración, y se evaporó el disolvente. Se lavó el material residual con hexano, proporcionando N¹-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-5-fluorobenceno-1,2-diamina en forma de un sólido de color blanco (5,55 g, 97 %).

5 Etapa 3: Se agitó una mezcla de N¹-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-5-fluorobenceno-1,2-diamina (2,57 g, 9,47 mmol), ortoacetato de trietilo (6,06 g, 37,87 mmol), ácido acético (6 ml) y acetonitrilo (30 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ a la mezcla en porciones a 0 °C, produciéndose el burbujeo de la mezcla. La solución se añadió a la mezcla hasta que cesó el burbujeo. Luego se extrajo el producto con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, luego se filtró y se evaporó. Se lavó el material residual con hexano, proporcionando 1-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-6-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol en forma de un sólido de color parduzco (2,41 g, 86 %).

15 Etapa 4: Se agitó una mezcla de 1-(4,6-dicloropirimidin-2-il)-6-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol (150,0 mg, 0,51 mmol), 4-metoxianilina (125,0 mg, 1,01 mmol) y acetonitrilo (1 ml) a 80 °C durante 18 horas. Después de un período de refrigeración, se añadió éter etílico a la mezcla, formándose 6-cloro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4-amina en forma de un precipitado, que se aisló por filtración.

20 Etapa 5: A 6-cloro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)-pirimidin-4-amina, se añadió DMSO (2 ml) y NH₄OH (27 %, 0,1 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente, se colocó en un horno microondas y se calentó a 170 °C durante 1 hora. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera, después se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (10 g). El disolvente se evaporó, y el material residual se trituró con diclorometano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (161,0 mg, 88 %). p.f. 193-195 °C.

25 RMN de ¹H (500 MHz, Acetona-*d*₆) δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 2,52; 10,40 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 5,20; 8,67 Hz, 1H), 7,34-7,43 (d, *J* = 9,14 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 2,84 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,14 Hz, 2H), 6,49 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,84 (s, 3H); EM *m/z* 365,0 (100) [M+H]⁺.

30 Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Comp.	Nombre y datos
52	2-[[6-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]etanol RMN de ¹ H (500 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,17 (1H, dd, <i>J</i> = 7,2; 1,5 Hz), 7,59 (1H, dd, <i>J</i> = 7,2; 1,5 Hz), 7,51 (2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7,28 (1H, m), 7,13 (2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 6,78 (1H, t, <i>J</i> = 7,5 Hz), 5,81 (1H, s), 3,75 (2H, t, <i>J</i> = 6 Hz), 3,53 (2H, a), 2,89 (3H, s); EM <i>m/z</i> 427,1 [M+H] ⁺
57	2-[[2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]pirimidin-4-il]amino]etanol RMN de ¹ H (500 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,13 (1H, d, <i>J</i> = 7,5 Hz), 7,71 (2H, d, <i>J</i> = 7,5 Hz), 7,6 (1H, dd, <i>J</i> = 9; 1 Hz), 7,56 (2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7,27 (1H, m), 7,13 (2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 5,91 (1H, s), 3,76 (2H, t, <i>J</i> = 6 Hz), 3,55 (2H, a), 2,89 (3H, s); EM <i>m/z</i> 429,2 [M+H] ⁺
58	N ⁴ -(2-metoxietil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N ⁶ -[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina-4,6-diamina RMN de ¹ H (Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,15 (1H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,67 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,59 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7,53 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,26 (1H, m), 5,87 (1H, s), 3,58 (4H, a), 3,38 (3H, s), 2,87 (3H, s); EM <i>m/z</i> 443,1 [M+H] ⁺
59	N ⁴ -[4-(difluorometoxi)fenil]-N ⁶ -(2-metoxietil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,06 (1H, d, <i>J</i> = 7 Hz), 7,47 (1H, m), 7,38 (2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 7,15 (1H, m), 7,00 (2H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 5,68 (1H, s), 3,28 (3H, s), 2,76 (3H, s); EM <i>m/z</i> 441,1 [M+H] ⁺
63	2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,13 (1H, m), 7,73 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,61 (1H, m), 7,58 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,29 (2H, m), 5,95 (1H, s), 2,89 (3H, s); EM <i>m/z</i> 385,1 [M+H] ⁺
64	2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,19 (1H, dd, <i>J</i> = 11; 7,5 Hz), 7,67 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,6 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,43 (1H, dd, <i>J</i> = 11; 7,5 Hz), 5,93 (1H, s), 2,9 (3H, s); EM <i>m/z</i> 421,1 [M+H] ⁺
73	2-(2-metil-1H-imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,61 (1H, dd, <i>J</i> = 8; 1,5 Hz), 8,39 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 7,65 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,57 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,28 (1H, dd, <i>J</i> = 8; 4 Hz), 5,91 (1H, s), 2,97 (3H, s); EM <i>m/z</i> 386,2 [M+H] ⁺
74	2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,04 (1H, dd, <i>J</i> = 11,7,5 Hz), 7,54 (1H, dd, <i>J</i> = 13,5; 1,5 Hz), 7,44 (1H, t, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,32 (1H, dd, <i>J</i> = 11; 7,5 Hz), 7,24 (1H, dd, <i>J</i> = 13,5; 1,5 Hz), 5,81 (1H, s), 2,78 (3H, s); EM <i>m/z</i> 439,1 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
79	N-[4-(trifluorometil)fenil]-2-(2,5,6-trimetil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,63 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d(AB), J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d(AB), J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,92 (s a, 2H), 5,85 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 413,0 [M+H] ⁺
80	N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,90 (s, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,89 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,05 (s a, 1H), 5,91 (s, 1H), 2,82 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 403,1 [M+H] ⁺
85	2-(6-bromo-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,68 (s, 1H), 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d(AB), J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d(AB), J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5; 1,9 Hz, 1H), 6,97-7,07 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 463,0 [M+H] ⁺
86	2-(2,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,63 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d(AB), J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d(AB), J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,2; 1,3 Hz, 1H), 6,93 (s a, 2H), 5,84 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 339,0 [M+H] ⁺
87	2-(6-etil-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,68 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d(AB), J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d(AB), J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,2; 1,3 Hz, 1H), 6,95 (s a, 2H), 5,86 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H); EM <i>m/z</i> 413,0 [M+H] ⁺
88	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,68 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 9,6; 2,0 Hz, 1H), 7,68-7,73 (d(AB), J = 8,5 Hz, 2H), 7,61-7,68 (d(AB), J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (td, J = 10,4; 2,2 Hz, 1H), 7,04 (s a, 2H), 5,89 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 421 [M+H] ⁺
89	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,92 (s, 1H), 7,80-7,84 (m, J = 9,5; 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 14,0; 1,1 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5; 1,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,4; 2,2 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 5,91 (s, 1H); EM <i>m/z</i> 439 [M+H] ⁺
90	2-[[2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]pirimidin-4-il]amino]etanol RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,69 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,70 (d(AB), J = 7,9 Hz, 2H), 7,64 (d(AB), J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (td, J = 10,3; 2,4 Hz, 1H), 5,96 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 3,59 (c, J = 5,7 Hz, 2H), 3,38-3,51 (m, 2H), 2,85 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 465,0 [M+H] ⁺
91	2-(6-etenil-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,68 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4; 1,4 Hz, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,75 (dd, J = 17,7; 11,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,64 (dd, J = 17,7; 0,6 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 11,0; 0,9 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H); EM <i>m/z</i> 399 [M+H] ⁺
92	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,37 (1H, dd, J = 9; 3 Hz), 8,3 (1H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,6 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,96 (1H, s), 1,33 (2H, m), 1,19 (2H, m); EM <i>m/z</i> 430,1 [M+H] ⁺
94	2-(6-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,52 (1H, dd, J = 9; 3 Hz), 8,33 (1H, dd, m), 7,65 (2H, d, J = 9 Hz), 7,60 (2H, d, J = 9 Hz), 5,95 (1H, s), 3,00 (3H, s); EM <i>m/z</i> 404,2 [M+H] ⁺
101	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,19 (1H, dd, J = 11; 7,5 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 13; 2,5 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 10; 7,5 Hz), 7,23 (2H, m), 5,86 (1H, s), 2,89 (3H, s); EM <i>m/z</i> 437,1 [M+H] ⁺
102	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,18 (1H, dd, J = 11,5; 7,5 Hz), 7,44 (2H, d, J = 9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 11,5; 7,5 Hz), 7,14 (2H, d, 9 Hz), 6,77 (1H, t, J = 75 Hz), 5,79 (1H, s), 2,87 (1H, s); EM <i>m/z</i> 419,1 [M+H] ⁺
103	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,38 (1H, dd, J = 9; 3 Hz), 8,29 (1H, m), 7,5 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 7 Hz), 6,78 (1H, t, J = 75 Hz), 3,4 (1H, m), 1,3 (2H, m), 1,17 (2H, m); EM <i>m/z</i> 428,1 [M+H] ⁺
104	2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,77 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,94 Hz, 4H), 5,91 (s, 1H), 3,05 (s, 3H); EM <i>m/z</i> 420,1 [M+H] ⁺

(continuación)

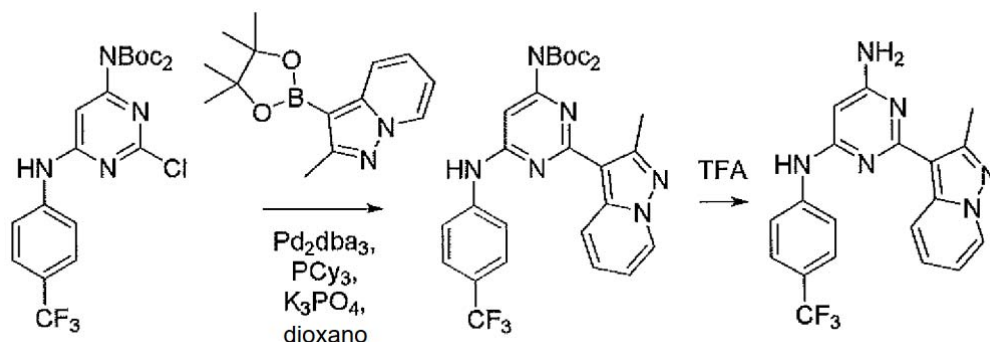
Comp.	Nombre y datos
105	2-(6-cloro-2-etil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,66 (d, $J = 2,52$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,21$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 19,50$; 9,50 Hz, 4H), 5,92 (s, 1H), 3,48 (c, $J = 7,60$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J = 7,41$ Hz, 3H); EM m/z 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
146	2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(metilsulfanil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,45-8,50 (1H, s), 8,25-8,30 (1H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 7,50 (2H, s), 7,32 (2H, s), 7,17-7,25 (2H, m), 6,24-6,33 (2H, m), 5,92 (1H, s), 2,51 (3H, s), 2,07 (3H, s); EM m/z 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
147	2-[2-(1-metilciclopropil)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,72-8,80 (1H, s), 7,66-7,76 (3H, m), 7,46 (3H, d, $J = 0,63$ Hz), 7,08 (2H, s), 6,18-6,28 (2H, m), 5,97 (1H, s), 1,30 (3H, s), 1,10 (2H, s), 0,61 (2H, d, $J = 2,21$ Hz); EM m/z 425,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
148	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(1-metilciclopropil)-1H-benzoimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,49 (1H, s), 8,16-8,20 (1H, m), 7,55-7,60 (3H, m), 7,15-7,23 (4H, m), 6,94 (1H, t, $J = 75,00$ Hz), 6,27 (2H, s a), 5,92 (1H, s), 3,32 (2H, c, $J = 7,57$ Hz), 1,34 (3H, t, $J = 6,90$ Hz); EM m/z 423,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
153	2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,66 (s, 1H), 7,96-8,10 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,58-7,64 (m, 3H), 7,18-7,26 (m, 2H), 6,96 (s a, 2H), 5,88 (s, 1H), 3,22-3,29 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,41$ Hz, 3H); p.f. 183-185; EM m/z 415,4 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 416,4 (30)
156	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,49 (1H, s), 8,16-8,20 (1H, m), 7,55-7,60 (3H, m), 7,15-7,23 (4H, m), 6,94 (1H, t, $J = 75,00$ Hz), 6,27 (2H, s a), 5,92 (1H, s), 3,32 (2H, c, $J = 7,57$ Hz), 1,34 (3H, t, $J = 6,90$ Hz); EM m/z 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
157	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,71 (1H, s), 8,13-8,18 (1H, m), 7,68-7,75 (1H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 7,16-7,25 (2H, m), 6,94 (1H, t, $J = 73,80$ Hz), 6,36 (2H, s), 5,98 (1H, s), 3,33 (2H, c, $J = 7,60$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,90$ Hz); EM m/z 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
182	2-[2-(metilsulfanil)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,85 (s a, 1H), 8,38 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 7,57$ Hz, 1H), 7,23 (td, $J = 7,57$; 1,26 Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 6,41 (s a, 2H), 6,02 (s, 1H), 2,63 (s, 3H); EM m/z 418,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
196	2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,13 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,3-7,25 (4H, m), 7,13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,81 (1H, s), 2,86 (3H, s), 2,31 (3H, s); EM m/z 331,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
197	N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,13 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,33 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,27 (2H, m), 6,94 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5,72 (1H, s), 3,81 (3H, s), 2,86 (3H, s); EM m/z 347,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
198	N-[4-(dimetilamino)fenil]-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,12 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,27 (2H, m), 7,22 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5,67 (1H, s), 2,92 (6H, s), 2,86 (3H, s); EM m/z 360,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
207	N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,19 (1H, s), 8,18-8,15 (1H, m), 7,62-7,59 (1H, m), 7,50 (1H, dd, $J = 13,6$; 2,2 Hz), 7,28-7,13 (4H, m), 6,82 (2H, s a), 5,76 (1H, s), 3,85 (3H, s), 2,84 (3H, s); p.f.: 233-234; EM m/z 365,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
209	N-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,11 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,45 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,28-7,23 (4H, m), 5,83 (1H, s), 2,85 (3H, s); EM m/z 351,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
210	4-[[6-amino-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino] benzonitrilo RMN de ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,1 (1H, m), 7,75 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,61 (3H, m), 7,28 (2H, m), 5,95 (1H, s), 2,88 (3H, s); EM m/z 342,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
211	2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-nitrofenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,16 (2H, m), 8,12 (1H, m), 7,79 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,29 (2H, m), 5,99 (1H, s), 2,90 (3H, s); EM m/z 362,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
212	N-(4-bromofenil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,11 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,42 (4H, m), 7,27 (2H, m), 5,84 (1H, s), 2,86 (3H, s); EM m/z 397,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
234	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,11 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,45 (2H, d, 7 Hz), 7,25 (2H, m), 7,09 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5,48 (1H, s), 2,85 (3H, s); EM m/z 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
235	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,10 (1H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,27-7,14 (4H, m), 5,47 (1H, s), 2,85 (3H, s); EM m/z 401,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
263	N-(4-clorofenil)-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,05 (dd, $J = 2,52$; 10,40 Hz, 1H), 7,47-7,61 (m, 4H), 7,31-7,42 (m, 2H), 6,92-7,08 (m, 1H), 6,37 (s a, 1H), 5,93 (s, 1H), 2,77-2,88 (m, 3H); p.f.: 183-185; EM m/z 369,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
264	2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,37 (s a, 1H), 8,10 (dd, $J = 2,52$; 10,40 Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 5,04$; 8,83 Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H), 6,94-7,07 (m, 1H), 6,27 (s a, 2H), 5,82-5,96 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); p.f.: 210-212; EM m/z 349,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
266	N-[4-(dimetilamino)fenil]-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,11-8,16 (m, 1H), 8,07-8,10 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 9,77$ Hz, 2H), 6,94-7,05 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 6,09-6,25 (a, s, 2H), 5,67 (s, 1H), 2,94 (s, 6H), 2,85 (s, 3H); p.f.: 122-125; EM m/z 378,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
267	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,52$; 10,09 Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 2,36$; 11,82 Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 5,04$; 8,51 Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,67$ Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 1H), 6,95-7,09 (m, 1H), 6,46 (s a, 2H), 5,99 (s, 1H), 2,85 (s, 3H); p.f.: 225-227; EM m/z 387,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
268	2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(3-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,37-8,52 (m, 1H), 8,14 (dd, $J = 2,68$; 10,25 Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 5,20$; 8,67 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,00-7,11 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 6,62$ Hz, 1H), 6,27-6,40 (s, 2H), 5,91-6,06 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); p.f.: 203-205; EM m/z 349,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
269	N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,52$; 10,40 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,89$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 5,04$; 8,83 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 6,97-7,05 (m, 1H), 6,38 (s a, 2H), 5,91 (s, 1H), 2,83 (s, 3H); p.f.: 212-215; EM m/z 415,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 9

5 2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina (Comp. 154)



Se desgasificó una mezcla de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (53 mg, 0,205 mmol), 2-cloro-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-iliminodicarbonato di-*terc*-butílico (110 mg, 0,225 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (18 mg, 0,02 mmol), triciclohexilfosfina (14 mg, 0,051 mmol) y fosfato potásico (87,0 mg, 0,41 mmol) en dioxano (3,5 ml) y agua (0,1 ml) mediante purga con argón, y después se calentó a 85 °C durante 3 horas. La solución se enfrió y se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando 3,3-dimetilbutanoil(2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-6-(4-(trifluorometil)fenilamino)-pirimidin-4-il)carbomato *terc*-butílico (25 mg, 21 %) en forma de un aceite transparente, que se disolvió en diclorometano (1 ml) y se trató con TFA (0,1 ml) a 0 °C. La mezcla

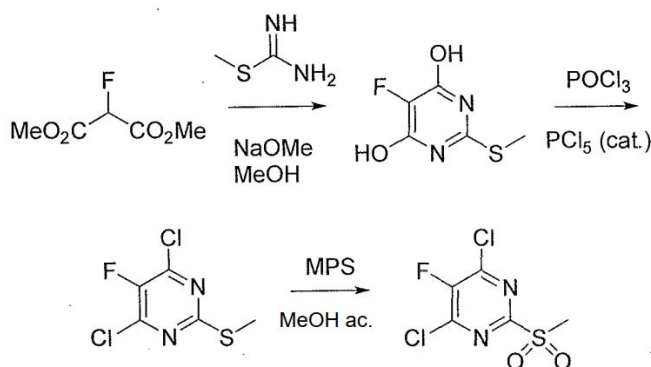
resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se concentró, y el material residual se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y se evaporó. Se trituró el material residual con éter etílico, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (8 mg, 50 %). RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,13 (ddd, $J = 8,4$; 7,3; 0,8

Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Comp.	Nombre y datos
70	N-[4-(trifluorometil)fenil]-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,54 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,86 (1H, s), 5,60 (2H, v a), 3,73 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,50 (3H, s); p.f. 270-271 °C; EM m/z 363,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 10

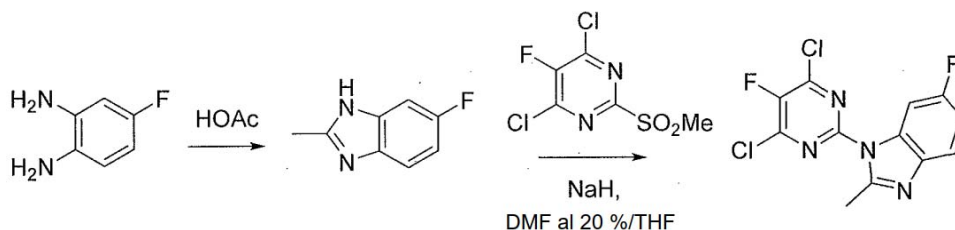
5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina (Comp. 179)



Etapa 1. A una solución de sal carbamimidotioato- $(\text{H}_2\text{SO}_4)_{1/2}$ de metilo (45,90 g, 0,33 mol) y 2-fluoromalonato de metilo (45,03 g, 0,30 mol) en MeOH (450 ml) a 0 °C, se añadió lentamente metóxido sódico (4,37 M en MeOH, 226 ml, 0,99 mol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida. La suspensión resultante se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó a aproximadamente pH 2 usando una solución de HCl 6 N. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío, dando 5-fluoro-2-(metiltio)pirimidin-4,6-diol (46,85 g, 88 %).

A una solución de 5-fluoro-2-(metiltio)pirimidin-4,6-diol (13,2 g, 74,9 mmol) en POCl_3 (60 ml), se añadió una cantidad catalítica de PCl_5 (60 mg). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas y luego se concentró a presión reducida. A la mezcla, se le añadió cuidadosamente agua helada (150 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua, después se secó bajo nitrógeno, dando 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(metiltio)pirimidina (13,5 g, 85 %).

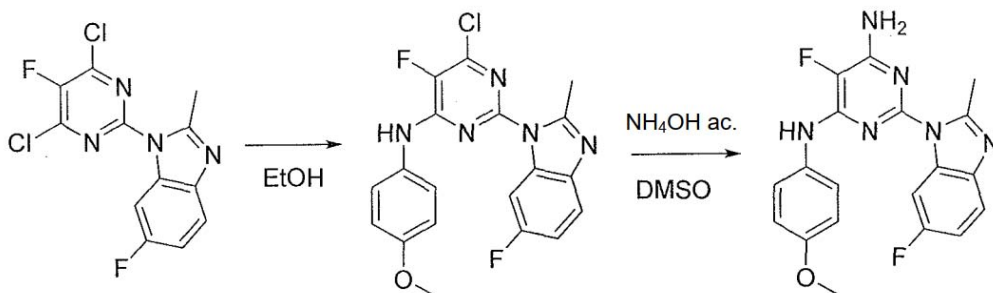
A una solución de 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(metiltio)pirimidina (12,4 g, 58,8 mmol) en MeOH (150 ml), se añadieron peroximonosulfato de potasio ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) (108,7 g, 176,4 mmol) y agua (70 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se retiró la sal por filtración, luego se lavó con MeOH hasta que no se observó más producto. La mezcla orgánica combinada se concentró y luego se añadió agua helada a la mezcla, proporcionando un precipitado, que se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó bajo nitrógeno, produciendo 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(metilsulfonil)pirimidina en forma de un sólido de color blanco (14,6 g, 99 %).



Etapa 2. Se sometió a microondas una solución de 4-fluorobenceno-1,2-diamina (3,78 g, 30 mmol) en ácido acético

(10,0 ml) durante 1 hora a 180 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y se trituró con éter, produciendo 6-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol en forma de un sólido de color parduzco (4,31 g, 88 %).

A una solución de 6-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol (2,31 g, 15,4 mmol) en THF (50 ml) y DMF (10 ml) a -78 °C, se añadió NaH al 60 % (648 mg, 16,2 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla a -78 °C, se añadió 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(metilsulfonyl)pirimidina (3,74 g, 15,3 mmol) en una porción, luego se agitó la mezcla a -78 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1 M (18 ml) y se extrajo una mezcla bruta con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 5-30 %/hexanos), dando 1-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)-6-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol en forma de un sólido de color blanco (1,83 g, 38 %).



Etapa 3. Se agitó la mezcla de 1-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)-6-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol (63 mg, 0,2 mmol) y 4-metoxianilina (49 mg, 0,4 mmol) en EtOH (1 ml) durante 1 hora a 60 °C. Se obtuvo el precipitado mediante la adición de agua (10 ml). Se retiró el producto (6-cloro-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)-pirimidin-4-amina) por filtración y se lavó con agua varias veces. La 6-cloro-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4-amina bruta se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Al producto bruto en DMSO (5 ml), se añadió solución acuosa 14 M de NH₄OH (3 ml). Se calentó la mezcla suspendida durante 18 horas a 100 °C hasta que se consumió todo el material de partida. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) a la mezcla para formar un precipitado. El precipitado se aisló por filtración y se lavó con agua varias veces. El producto resultante se secó bajo nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (72 mg, 94 %). RMN de ¹H (500 MHz, Acetona-*d*₆) δ ppm 8,30 (1H, s a), 7,94 (1H, dd, *J* = 9,93; 2,36 Hz), 7,48-7,56 (3H, m), 6,93-7,05 (3H, m), 6,48 (2H, s a), 3,83 (3H, s), 2,75 (3H, s); EM *m/z* 383,2 [M+H]⁺.

Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Comp.	Nombre y datos
95	5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,60 (1H, s), 8,02 (1H, dd, <i>J</i> = 7,25; 2,21 Hz), 7,86 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,65 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,56-7,60 (1H, m), 7,29 (2 H, s), 7,17-7,26 (2H, m), 2,75 (3H, s); EM <i>m/z</i> 403,2 [M+H] ⁺
106	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,39 (1H, s), 7,97 (1H, d, <i>J</i> = 7,88 Hz), 7,59-7,64 (2H, m), 7,42 (1H, d, <i>J</i> = 7,25 Hz), 7,01-7,11 (4H, m), 6,83 (1H, t, <i>J</i> = 74,56 Hz), 6,40 (2H, s a), 2,63 (3H, s); EM <i>m/z</i> 401,1 [M+H] ⁺
107	2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,69 (1H, s a), 7,91 (1H, d, <i>J</i> = 7,88 Hz), 7,85 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,53 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,47 (1H, d, <i>J</i> = 6,94 Hz), 7,02-7,13 (2H, m), 6,54 (2H, s a), 3,14 (2H, c, <i>J</i> = 7,36 Hz), 1,20 (3H, t); EM <i>m/z</i> 417,1 [M+H] ⁺
108	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,85 (1H, s a), 8,13 (1H, dd, <i>J</i> = 9,46; 5,04 Hz), 7,98 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,71 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,31 (1H, dd, <i>J</i> = 9,62; 2,36 Hz), 6,96-7,04 (1H, m), 6,72 (2H, s a), 2,82 (3H, s); EM <i>m/z</i> 421,1 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
109	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,85 (1H, s a), 7,89-8,00 (3H, m), 7,71 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,56 (1H, dd, <i>J</i> = 8,83; 5,04 Hz), 7,02-7,08 (1H, m), 6,76 (2H, s a), 2,82 (3H, s); EM <i>m/z</i> 421,1 [M+H] ⁺
110	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,01 (1H, dd, <i>J</i> = 10,40; 2,21 Hz), 7,81 (1H, s a), 7,68-7,72 (2H, m), 7,65 (1H, dd, <i>J</i> = 8,83; 5,04 Hz), 7,26-7,31 (2H, m), 7,12-7,18 (1H, m), 6,87 (1H, t, <i>J</i> = 74,56 Hz), 5,87 (2H, s a), 2,87 (3H, s); EM <i>m/z</i> 419,1 [M+H] ⁺
111	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,73 (1H, s), 7,93 (1H, dd, <i>J</i> = 9,93; 2,36 Hz), 7,80 (1H, dd, <i>J</i> = 12,93; 2,52 Hz), 7,51-7,59 (2H, m), 7,36 (1H, t, <i>J</i> = 8,99 Hz), 7,01-7,08 (1H, m), 6,98 (1H, t, <i>J</i> = 73,77 Hz), 6,71 (2H, s a), 2,81 (3H, s); EM <i>m/z</i> 437,1 [M+H] ⁺
112	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,19 (1H, dd, <i>J</i> = 9,46; 5,04 Hz), 7,94 (1H, s a), 7,79 (1H, dd, <i>J</i> = 12,93; 2,52 Hz), 7,35-7,50 (3H, m), 7,09-7,16 (1H, m), 6,87 (1H, t, <i>J</i> = 73,77 Hz), 5,91 (2H, s), 2,90 (3H, s); EM <i>m/z</i> 437,2 [M+H] ⁺
113	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,19 (1H, dd, <i>J</i> = 9,46; 5,04 Hz), 7,81 (1H, s a), 7,67-7,74 (2H, m), 7,42 (1H, dd, <i>J</i> = 9,46; 2,84 Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 7,07-7,16 (1H, m), 6,88 (1H, t, <i>J</i> = 74,56 Hz), 5,84 (2H, s), 2,88 (3H, s); EM <i>m/z</i> 419,1 [M+H] ⁺
114	2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,91 (1H, s), 8,57-8,58 (1H, m), 8,39 (1H, d, <i>J</i> = 2,21 Hz), 7,93 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,75 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 6,83 (2H, s a), 2,93 (3H, s); EM <i>m/z</i> 438,3 [M+H] ⁺
115	2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,47 (1H, s a), 8,41 (1H, d, <i>J</i> = 2,21 Hz), 8,23 (1H, d, <i>J</i> = 2,52 Hz), 7,55 (2H, d, <i>J</i> = 8,83 Hz), 7,11 (2H, d, <i>J</i> = 9,14 Hz), 6,85 (1H, t, <i>J</i> = 74,10 Hz), 6,55 (2H, s a), 2,74 (3H, s); EM <i>m/z</i> 436,2 [M+H] ⁺
116	2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,77 (1H, s), 8,56 (1H, d, <i>J</i> = 2,21 Hz), 7,73 (1H, dd, <i>J</i> = 12,61; 2,52 Hz), 7,50-7,56 (1H, m), 7,39 (1H, t, <i>J</i> = 8,99 Hz), 7,00 (1H, t, <i>J</i> = 73,61 Hz), 6,79 (2H, s a), 2,91 (3H, s); EM <i>m/z</i> 454,1 [M+H] ⁺
117	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,90 (1H, s), 8,22-8,34 (2 H, m), 7,99 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,71 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 6,84 (2H, s a), 3,20-3,29 (1H, m), 1,26-1,34 (2H, m), 1,06-1,12 (2H, m); EM <i>m/z</i> 448,1 [M+H] ⁺
119	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,71 (1H, s a), 8,12 (1H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,87 (1H, dd, <i>J</i> = 13,08; 2,68 Hz), 7,52-7,62 (2H, m), 7,34 (1H, t, <i>J</i> = 8,99 Hz), 7,17-7,27 (2H, m), 6,98 (1H, t, <i>J</i> = 73,93 Hz), 6,65 (2H, s a), 2,81 (3H, s); EM <i>m/z</i> 419,3 [M+H] ⁺
120	2-(2-ciclopropil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,85 (1H, s a), 8,06 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 8,00 (1H, dd, <i>J</i> = 7,25; 1,26 Hz), 7,67 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,50-7,56 (1H, m), 7,14-7,25 (2H, m), 6,70 (2H, s a), 2,96-3,05 (1H, m), 1,20-1,26 (2H, m), 1,00-1,06 (2H, m); EM <i>m/z</i> 429,2 [M+H] ⁺
121	2-(2-ciclopropil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,40 (1H, s), 7,86 (1H, dd, <i>J</i> = 7,72; 1,73 Hz), 7,63-7,70 (2H, m), 7,36 (1H, d, <i>J</i> = 9,14 Hz), 6,98-7,08 (4H, m), 6,64-6,97 (1H, m), 6,41 (2H, s), 2,83-2,91 (1H, m), 1,01-1,07 (2H, m), 0,80-0,87 (2H, m); EM <i>m/z</i> 427,2 [M+H] ⁺
122	2-(2-ciclopropil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,73 (1H, s), 7,96-8,03 (2H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,32 (1H, t, <i>J</i> = 8,83 Hz), 7,20 (2H, dtd, <i>J</i> = 19,70; 7,33; 7,33; 1,26 Hz), 6,80-7,13 (2H, m), 6,66 (2H, s), 2,97-3,05 (1H, m), 1,23 (2H, dd, <i>J</i> = 5,04; 2,84 Hz), 1,01-1,08 (2H, m); EM <i>m/z</i> 445,2 [M+H] ⁺
123	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,52-8,56 (1H, s), 8,04-8,09 (1H, m), 7,76 (2H, d, <i>J</i> = 9,14 Hz), 7,57-7,61 (1H, m), 7,19 (4H, d, <i>J</i> = 8,83 Hz), 6,97 (1H, m), 6,49-6,58 (2H, s), 3,25 (2H, d, <i>J</i> = 7,57 Hz), 1,29-1,34 (3H, m); EM <i>m/z</i> 415,3 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
124	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,72 (1H, s), 8,05-8,09 (1H, m), 7,87 (1H, dd, <i>J</i> = 12,93; 2,52 Hz), 7,59-7,63 (1H, m), 7,54 (1H, ddd, <i>J</i> = 8,91; 2,60; 1,42 Hz), 7,33 (1H, t, <i>J</i> = 8,83 Hz), 7,18-7,27 (2H, m), 6,98 (1H, t, <i>J</i> = 74,70 Hz), 6,64 (2H, s), 3,28 (2H, c, <i>J</i> = 7,36 Hz), 1,35 (3H, t, <i>J</i> = 7,90 Hz); EM <i>m/z</i> 433,3 [M+H] ⁺
125	2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,69-8,75 (1H, m), 7,97-8,04 (1H, m), 7,76-7,83 (2H, m), 7,55-7,61 (2H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 6,59-6,69 (2H, m), 2,68 (3H, s); EM <i>m/z</i> 439,2 [M+H] ⁺
126	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluprofenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,72-8,76 (1H, m), 8,12-8,18 (1H, m), 7,74-7,80 (1H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,34-7,40 (1H, m), 6,90-7,05 (1H, m), 6,69-6,78 (2H, m), 2,82 (3H, s); EM <i>m/z</i> 455,2 [M+H] ⁺
127	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,85-8,90 (1H, m), 7,93-7,99 (2H, m), 7,77-7,82 (1H, m), 7,72 (2H, s), 6,90-6,97 (1H, m), 6,73-6,84 (2H, m), 2,83 (3H, s); EM <i>m/z</i> 439,2 [M+H] ⁺
128	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,71-8,79 (1H, m), 7,74-7,82 (2H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,33-7,40 (1H, m), 6,83-7,15 (3H, m), 6,70-6,79 (2H, m), 2,82 (3H, s); EM <i>m/z</i> 455,2 [M+H] ⁺
129	2-(2-etil-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,89 (1H, s), 7,95 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,66-7,77 (3H, m), 6,90-6,98 (1H, m), 6,79 (2H, s a), 3,30 (2H, c, <i>J</i> = 7,57 Hz), 1,34 (3H, t, <i>J</i> = 7,41 Hz); EM <i>m/z</i> 453,2 [M+H] ⁺
130	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,75 (1H, s), 7,72-7,81 (2H, m), 7,51 (1H, ddd, <i>J</i> = 8,91; 2,60; 1,42 Hz), 7,35 (1H, t, <i>J</i> = 8,83 Hz), 6,81-7,14 (2H, m), 6,74 (2H, s a), 3,28 (2H, c, <i>J</i> = 7,25 Hz), 1,34 (3H, t, <i>J</i> = 7,41 Hz); EM <i>m/z</i> 469,2 [M+H] ⁺
131	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,59 (1H, s), 7,79 (1H, ddd, <i>J</i> = 9,85; 2,44; 0,95 Hz), 7,69-7,74 (2H, m), 7,20-7,24 (2H, m), 6,81-7,13 (2H, m), 6,65 (2H, s a), 2,78 (3H, s); EM <i>m/z</i> 437,2 [M+H] ⁺
132	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,59 (1H, s), 7,75 (1H, ddd, <i>J</i> = 9,77; 2,21; 0,95 Hz), 7,68-7,72 (2H, m), 7,18-7,25 (2H, m), 6,81-7,13 (2H, m), 6,65 (2H, s), 3,25 (2H, c, <i>J</i> = 7,57 Hz), 1,28-1,33 (3H, m); EM <i>m/z</i> 451,2 [M+H] ⁺
133	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,57 (1H, s a), 8,15 (1H, dd, <i>J</i> = 11,82; 7,72 Hz), 7,68-7,74 (2H, m), 7,46 (1H, dd, <i>J</i> = 10,72; 7,57 Hz), 7,21-7,26 (2H, m), 7,05 (2H, t, <i>J</i> = 76,30 Hz), 6,65 (2H, s), 2,78 (3H, s); EM <i>m/z</i> 437,3 [M+H] ⁺
134	5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,87 (1H, s a), 7,99 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,92 (1H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,69 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,19 (1H, td, <i>J</i> = 8,20; 5,04 Hz), 7,01 (1H, dd, <i>J</i> = 10,72; 7,25 Hz), 6,74 (2H, s a), 2,83 (3H, s); EM <i>m/z</i> 421,2 [M+H] ⁺
135	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,57 (1H, s), 7,92 (1H, d, <i>J</i> = 9,14 Hz), 7,72-7,78 (2H, m), 6,80-7,24 (5H, m), 6,59 (2H, s a), 2,79 (3H, s); EM <i>m/z</i> 418,2 [M+H] ⁺
136	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,74 (1H, s), 7,93 (1H, d, <i>J</i> = 7,57 Hz), 7,85 (1H, dd, <i>J</i> = 12,93; 2,52 Hz), 7,51-7,57 (1H, m), 7,34 (1H, t, <i>J</i> = 8,99 Hz), 6,82-7,23 (3H, m), 6,69 (2H, s), 2,86 (3H, s); EM <i>m/z</i> 437,2 [M+H] ⁺
137	5-fluoro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,88 (1H, s a), 8,47 (1H, dd, <i>J</i> = 8,04; 1,73 Hz), 8,40-8,44 (1H, m), 7,92-8,00 (2H, m), 7,72 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,18-7,23 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 2,90 (3H, s); EM <i>m/z</i> 404,2 [M+H] ⁺
138	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,58 (1H, s), 8,46 (1H, dd, <i>J</i> = 8,20; 1,58 Hz), 8,40 (1H, dd, <i>J</i> = 4,73; 1,58 Hz), 7,70-7,76 (2H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,15-7,19 (1H, m), 6,99 (2H, s), 6,56-6,66 (2H, m), 2,86 (3H, s); EM <i>m/z</i> 402,2 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
139	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,75 (1H, s a), 8,45-8,50 (1H, m), 8,42 (1H, dd, <i>J</i> = 4,73; 1,58 Hz), 7,80 (1H, dd, <i>J</i> = 12,61; 2,52 Hz), 7,53 (1H, dt, <i>J</i> = 9,06; 1,93 Hz), 7,37 (1H, t, <i>J</i> = 8,83 Hz), 7,20 (1H, dd, <i>J</i> = 8,20; 4,73 Hz), 6,83-7,16 (2H, m), 6,72 (2H, s a), 2,89 (3H, s); EM <i>m/z</i> 420,2 [M+H] ⁺
140	2-(2-ciclopropil-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,88 (1H, s), 8,05 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,81 (1H, dd, <i>J</i> = 8,20; 0,63 Hz), 7,67 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,16 (1H, td, <i>J</i> = 8,12, 4,89 Hz), 6,95-7,02 (1H, m), 6,74 (2H, s), 2,96-3,03 (1H, m), 1,24-1,29 (2H, m), 1,03-1,08 (2H, m); EM <i>m/z</i> 447,2 [M+H] ⁺
141	2-(2-ciclopropil-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,59 (1H, s), 7,77-7,84 (3H, m), 7,16-7,20 (2H, m), 7,12-7,16 (1H, m), 6,81-7,11 (2H, m), 6,61 (2H, s), 3,01 (1H, tt, <i>J</i> = 8,28; 4,97 Hz), 1,20-1,24 (2H, m), 1,03 (2H, dc, <i>J</i> = 8,32; 3,43 Hz); EM <i>m/z</i> 445,2 [M+H] ⁺
142	2-(2-ciclopropil-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,77 (1H, s), 7,99 (1H, dd, <i>J</i> = 12,93; 2,52 Hz), 7,83 (1H, dd, <i>J</i> = 8,20; 0,95 Hz), 7,57 (1H, ddd, <i>J</i> = 9,06; 2,60; 1,58 Hz), 7,33 (1H, t, <i>J</i> = 8,99 Hz), 7,18 (1H, td, <i>J</i> = 8,12; 4,89 Hz), 6,83-7,13 (2H, m), 6,72 (2H, s), 3,01 (1H, tt, <i>J</i> = 8,28; 4,97 Hz), 1,23-1,30 (2H, m), 1,08 (2H, dc, <i>J</i> = 8,32; 3,43 Hz); EM <i>m/z</i> 463,2 [M+H] ⁺
155	2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,62 (1H, s), 8,23-8,32 (2H, m), 7,72-7,78 (2H, m), 7,18-7,24 (2H, m), 6,98 (1H, t, <i>J</i> = 75,30 Hz), 6,71 (2H, s a), 3,27 (1H, tt, <i>J</i> = 8,28; 4,97 Hz), 1,25 (2H, dd, <i>J</i> = 4,89; 3,00 Hz), 1,05 (2H, dd, <i>J</i> = 8,20; 3,15 Hz); EM <i>m/z</i> 446,2 [M+H] ⁺
158	2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,82 (1H, d, <i>J</i> = 1,58 Hz), 8,11 (1H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,92-7,99 (2H, m), 7,69 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,58 (1H, d, <i>J</i> = 2,21 Hz), 7,19 (1H, dd, <i>J</i> = 8,83; 2,21 Hz), 6,70 (2H, s a), 2,82 (3H, s); EM <i>m/z</i> 437,2 [M+H] ⁺
159	2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,42 (1H, s), 7,95-8,00 (1H, m), 7,55-7,62 (2H, m), 7,43 (1H, d, <i>J</i> = 1,58 Hz), 7,01-7,10 (3H, m), 6,84 (1H, t, <i>J</i> = 75,30 Hz), 6,44 (2H, s a), 2,64 (3H, s); EM <i>m/z</i> 435,2 [M+H] ⁺
160	2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,83 (1H, s a), 8,19 (1H, d, <i>J</i> = 1,58 Hz), 7,94 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,70 (3H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,55 (1H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,21-7,27 (1H, m), 6,72 (2H, s a), 2,82 (3H, s); EM <i>m/z</i> 437,2 [M+H] ⁺
161	2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,57 (1H, s), 8,17-8,22 (1H, m), 7,70-7,77 (2H, m), 7,55 (1H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,20-7,26 (3H, m), 6,97 (1H, t, <i>J</i> = 74,70 Hz), 6,62 (2H, s a), 2,80 (3H, s); EM <i>m/z</i> 435,2 [M+H] ⁺
162	2-(2-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,85 (1H, s a), 8,08 (1H, dd, <i>J</i> = 8,67; 5,20 Hz), 7,97 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,33 (1H, d, <i>J</i> = 6,62 Hz), 6,98-7,04 (1H, m), 6,72 (2H, s a), 3,29 (2H, c, <i>J</i> = 7,36 Hz), 1,34 (3H, t, <i>J</i> = 8,20 Hz); EM <i>m/z</i> 435,3 [M+H] ⁺
163	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,56 (1H, s), 8,09 (1H, dd, <i>J</i> = 9,46; 5,04 Hz), 7,69-7,75 (2H, m), 7,31 (1H, dd, <i>J</i> = 9,30; 2,68 Hz), 7,18-7,24 (2H, m), 6,81-7,14 (2H, m), 6,57 (2H, s a), 3,22-3,29 (2H, m), 1,27-1,34 (3H, m); EM <i>m/z</i> 433,3 [M+H] ⁺
164	2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,85 (1H, s), 7,96 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,89 (1H, dd, <i>J</i> = 10,09; 2,52 Hz), 7,70 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,59 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 5,04 Hz), 7,01-7,09 (1H, m), 6,75 (2H, s a), 3,29 (2H, c, <i>J</i> = 7,46 Hz), 1,33 (3H, t, <i>J</i> = 14,80 Hz); EM <i>m/z</i> 435,3 [M+H] ⁺
165	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,56 (1H, s), 7,90 (1H, dd, <i>J</i> = 10,40; 2,52 Hz), 7,68-7,75 (2H, m), 7,56 (1H, dd, <i>J</i> = 8,83; 5,04 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 6,81-7,12 (2H, m), 6,61 (2H, s a), 3,25 (2H, c, <i>J</i> = 7,46 Hz), 1,26-1,34 (3H, m); EM <i>m/z</i> 433,3 [M+H] ⁺
172	5-metil-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,19 (1H, s), 8,14 (1H, dt, <i>J</i> = 8,20; 0,95 Hz), 7,87 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,64 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,55-7,60 (1H, m), 7,22 (1H, ddd, <i>J</i> = 8,04; 7,09; 1,26 Hz), 7,15 (1H, ddd, <i>J</i> = 8,28; 7,17; 1,26 Hz), 6,31 (2H, s a), 2,80 (3H, s), 2,22 (3H, s); EM <i>m/z</i> 399,2 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
184	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,37 (s a, 1H), 7,94 (dd, J = 10,4; 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,01 (ddd, J = 9,8; 8,8; 2,5 Hz, 1H), 6,52 (s a, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); EM m/z 367,2 [M+H] ⁺
185	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,58 (s a, 7H), 7,93 (dd, J = 10,2; 2,7 Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 8,7; 5,2 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,03 (ddd, J = 9,8; 8,8; 2,5 Hz, 1H), 6,63 (s a, 2H), 2,79 (s, 3H); EM m/z 387,2 [M+H] ⁺
189	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(3-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,43 (s a, 1H), 7,97 (dd, J = 10,1; 2,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8; 5,0 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,03 (ddd, J = 9,5; 8,7; 2,8 Hz, 1H), 6,68-6,75 (m, 1H), 6,57 (s a, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,81 (s, 3H); EM m/z 383,2 [M+H] ⁺
190	N-(3-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,63 (s a, 1H), 7,96 (dd, J = 10,1; 2,5 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J = 8,3; 2,0; 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8; 5,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 8,2; 2,2; 0,9 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 9,5; 8,5; 2,5 Hz, 1H), 6,68 (s a, 2H), 2,82 (s, 3H); EM m/z 387,2 [M+H] ⁺
191	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 9,21 (s a, 1H), 8,49 (dd, J = 10,2; 2,7 Hz, 1H), 8,32-8,42 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 8,7; 5,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 9,1; 0,9 Hz, 2H), 7,59 (ddd, J = 9,5; 8,5; 2,5 Hz, 1H), 7,21 (s a, 2H), 3,34 (s, 3H); EM m/z 437,2 [M+H] ⁺
192	4-[[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]benzonitrilo RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,79 (s a, 1H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 10,1; 2,5 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 8,8; 2,5 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,8; 5,0 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 9,5; 8,5; 2,6 Hz, 1H), 6,65 (s a, 2H), 2,67 (s, 3H); EM m/z 378,2 [M+H] ⁺
193	metil 4-[[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]benzoato RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,82 (s a, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 10,1; 2,5 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,8; 5,0 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 9,5; 8,5; 2,5 Hz, 1H), 6,73 (s a, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,83 (s, 3H); EM m/z 411,2 [M+H] ⁺
194	5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(3-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,36 (1H, s a), 8,19 (1H, d, J = 8,51 Hz), 7,64 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 7,57 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,20; 2,21 Hz), 7,16-7,26 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,57 Hz), 6,49 (2H, s a), 2,81 (3H, s), 2,33 (3H, s); EM m/z 439,2 [M+H] ⁺
195	5-fluoro-N-(3-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,42 (1H, s a), 8,13-8,18 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,25 Hz), 7,40 (1H, t, J = 2,21 Hz), 7,16-7,32 (4H, m), 6,67-6,71 (1H, m), 6,52 (2H, s a), 3,75 (3H, s), 2,82 (3H, s); EM m/z 365,2 [M+H] ⁺
199	5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,35 (1H, s a), 8,13 (1H, d, J = 8,20 Hz), 7,54-7,61 (3H, m), 7,12-7,24 (4H, m), 6,45 (2H, s a), 2,78 (3H, s), 2,33 (3H, s); EM m/z 349,2 [M+H] ⁺
200	5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,28 (1H, s a), 8,12 (1H, d, J = 8,20 Hz), 7,52-7,60 (3H, m), 7,12-7,24 (2H, m), 6,93-6,98 (2H, m), 6,41 (2H, s a), 3,82 (3H, s), 2,76 (3H, s); EM m/z 365,2 [M+H] ⁺
201	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,57 (1H, s a), 8,07-8,14 (1H, m), 7,73-7,80 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 6,94 Hz), 7,35-7,42 (2H, m), 7,15-7,26 (2H, m), 6,56 (2H, s a), 2,79 (3H, s); EM m/z 369,2 [M+H] ⁺
202	4-[[6-amino-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]benzonitrilo RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,92 (1H, s a), 8,08-8,13 (1H, m), 7,97-8,03 (2H, m), 7,71-7,77 (2H, m), 7,56-7,62 (1H, m), 7,24 (2H, quind, J = 7,33; 7,33; 7,33; 7,33; 1,58 Hz), 6,73 (2H, s a), 2,80-2,83 (3H, m); EM m/z 360,2 [M+H] ⁺
204	5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,63 (1H, s a), 8,11 (1H, d, J = 7,57 Hz), 7,80-7,89 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,88 Hz), 7,31-7,38 (2H, m), 7,15-7,26 (2H, m), 6,58 (2H, s a), 2,79 (3H, s); EM m/z 419,1 [M+H] ⁺
213	2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,40 (1H, s a), 8,15 (1H, dd, J = 11,98; 7,88 Hz), 7,49-7,55 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 10,72; 7,57 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,20 Hz), 6,55 (2H, s a), 2,79 (3H, s), 2,35 (3H, s); EM m/z 385,2 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
214	2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,30 (1H, s a), 8,12 (1H, dd, <i>J</i> = 11,98; 7,88 Hz), 7,46-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, dd, <i>J</i> = 10,72; 7,57 Hz), 6,93-6,98 (2H, m), 6,48 (2H, s a), 3,81 (3H, s), 2,75 (3H, s); EM <i>m/z</i> 401,3 [M+H] ⁺
215	N-(4-clorofenil)-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,61 (1H, s a), 8,15 (1H, dd, <i>J</i> = 11,82; 7,72 Hz), 7,68-7,73 (2H, m), 7,38-7,50 (3 H, m), 6,66 (2H, s a), 2,80 (3H, s); EM <i>m/z</i> 405,2 [M+H] ⁺
216	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,53 (1H, s), 8,13-8,17 (1H, m), 7,73-7,79 (2H, m), 7,64-7,69 (1H, m), 7,19-7,30 (4H, m), 6,82-7,13 (1H, m), 6,54 (2H, s a), 5,02 (2H, s), 3,28 (3H, s); EM <i>m/z</i> 431,3 [M+H] ⁺
217	5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,36 (1H, s a), 8,18 (1H, dd, <i>J</i> = 6,78; 1,73 Hz), 7,66 (1H, dd, <i>J</i> = 6,62; 1,89 Hz), 7,54-7,60 (2H, m), 7,17-7,30 (4H, m), 6,46 (2H, s a), 4,99-5,04 (2H, m), 3,28 (3H, s), 2,34 (3H, s); EM <i>m/z</i> 379,3 [M+H] ⁺
218	5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,31 (1H, s a), 8,14-8,19 (1H, m), 7,65 (1H, dd, <i>J</i> = 6,78; 1,73 Hz), 7,53-7,59 (2H, m), 7,25 (2H, quind, <i>J</i> = 7,41; 7,41; 7,41; 7,41; 1,58 Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 6,43 (2H, s a), 4,97-5,02 (2H, m), 3,82 (3H, s); EM <i>m/z</i> 395,3 [M+H] ⁺
218	5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,31 (1H, s a), 8,14-8,19 (1H, m), 7,65 (1H, dd, <i>J</i> = 6,78; 1,73 Hz), 7,53-7,59 (2H, m), 7,25 (2H, quind, <i>J</i> = 7,41; 7,41; 7,41; 7,41; 1,58 Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 6,43 (2H, s a), 4,97-5,02 (2H, m), 3,82 (3H, s); EM <i>m/z</i> 395,3 [M+H] ⁺
219	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,58 (1H, s a), 8,12-8,17 (1H, m), 7,73-7,79 (2H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,24-7,32 (2H, m), 6,58 (2H, s a), 5,03 (2H, s), 3,29 (3H, s); EM <i>m/z</i> 399,2 [M+H] ⁺
220	5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,83 (1H, s a), 8,11-8,18 (1H, m), 7,96-8,03 (2H, m), 7,66-7,73 (3H, m), 7,25-7,33 (2H, m), 6,68 (2H, s a), 5,05 (2H, s), 3,29 (3H, s); EM <i>m/z</i> 433,2 [M+H] ⁺
222	1-(4-amino-5-fluoro-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,91 (1H, s), 8,63 (1H, d, <i>J</i> = 1,58 Hz), 7,92-7,99 (2H, m), 7,74 (3H, t, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,61 (1H, dd, <i>J</i> = 8,20; 1,58 Hz), 6,84 (2H, s a), 2,90 (3H, s); EM <i>m/z</i> 428,3 [M+H] ⁺
223	1-(4-amino-6-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,58-8,63 (2H, m), 7,68-7,75 (3H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,22-7,27 (2H, m), 6,84-7,16 (1H, m), 6,68 (2H, s a), 2,87 (3H, s); EM <i>m/z</i> 426,3 [M+H] ⁺
224	1-(4-amino-5-fluoro-6-[(4-metilfenil)amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,61 (1H, s), 8,42 (1H, s a), 7,71 (1H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,49-7,60 (3H, m), 7,24 (2H, d, <i>J</i> = 7,88 Hz), 6,58 (2H, s a), 2,87 (3H, s), 2,36 (3H, s); EM <i>m/z</i> 374,3 [M+H] ⁺
225	1-(4-amino-5-fluoro-6-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,62 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,71 (1H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,49-7,60 (3H, m), 6,98-7,03 (2H, m), 6,57 (2H, s a), 3,84 (3H, s), 2,84 (3H, s); EM <i>m/z</i> 390,3 [M+H] ⁺
226	1-(4-amino-6-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,60 (1H, s), 8,28 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 0,63 Hz), 8,00 (1H, dd, <i>J</i> = 1,58; 0,63 Hz), 7,70-7,77 (2H, m), 7,55 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 1,58 Hz), 7,19-7,25 (2H, m), 6,98 (1H, t, <i>J</i> = 75,00 Hz), 6,63 (2H, s a), 2,83 (3H, s); EM <i>m/z</i> 426,3 [M+H] ⁺
227	1-(4-amino-5-fluoro-6-[(4-metilfenil)amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,42 (1H, s a), 8,31 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,50-7,57 (3H, m), 7,20 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 6,55 (2H, s a), 2,83 (3H, s), 2,34 (3H, s); EM <i>m/z</i> 374,3 [M+H] ⁺
228	1-(4-amino-5-fluoro-6-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,33-8,39 (1H, m), 8,29 (1H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,98 (1H, s), 7,49-7,56 (3H, m), 6,95-7,00 (2H, m), 6,51 (2H, s a), 3,83 (3H, s), 2,81 (3H, s); EM <i>m/z</i> 390,4 [M+H] ⁺
229	1-(4-amino-5-fluoro-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,90 (1H, s), 8,28 (1H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 8,02 (1H, s), 7,97 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,71 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,58 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 1,58 Hz), 6,78 (2H, s a), 2,87 (3H, s); EM <i>m/z</i> 428,3 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
230	1-{4-amino-6-[(4-clorofenil)amino]-5-fluoropirimidin-2-il}-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,64 (1H, s a), 8,28 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 0,63 Hz), 8,01 (1H, d, <i>J</i> = 1,58 Hz), 7,70-7,76 (2H, m), 7,57 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 1,58 Hz), 7,36-7,43 (2H, m), 6,67 (2H, s a), 2,84 (3H, s); EM <i>m/z</i> 394,2 [M+H] ⁺
231	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,02 (1H, d, <i>J</i> = 2,84 Hz), 8,62 (1H, s a), 8,19 (1H, dd, <i>J</i> = 8,83; 2,52 Hz), 7,71-7,77 (3H, m), 6,94 (1H, t, <i>J</i> = 75,00 Hz), 6,68 (2H, s), 2,88 (3H, s); EM <i>m/z</i> 446,2 [M+H] ⁺
232	5-fluoro-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,03 (1H, d, <i>J</i> = 2,84 Hz), 8,45 (1H, s a), 8,18 (1H, dd, <i>J</i> = 8,83; 2,21 Hz), 7,74 (1H, d, <i>J</i> = 8,83 Hz), 7,53-7,59 (2H, m), 7,18 (2H, d, <i>J</i> = 7,88 Hz), 6,61 (2H, s a), 2,87 (3H, s), 2,32 (3H, s); EM <i>m/z</i> 394,2 [M+H] ⁺
233	5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,03 (1H, d, <i>J</i> = 1,89 Hz), 8,38 (1H, s a), 8,17 (1H, dd, <i>J</i> = 8,83; 2,21 Hz), 7,73 (1H, d, <i>J</i> = 8,83 Hz), 7,52-7,60 (2H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 6,57 (2H, s a), 3,80 (3H, s), 2,54 (3H, s); EM <i>m/z</i> 410,2 [M+H] ⁺
236	5-fluoro-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,04 (1H, d, <i>J</i> = 2,52 Hz), 8,90 (1H, s a), 8,21 (1H, dt, <i>J</i> = 8,83; 1,42 Hz), 7,99 (2H, dd, <i>J</i> = 8,35; 3,31 Hz), 7,77 (1H, d, <i>J</i> = 8,83 Hz), 7,70 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 6,83 (2H, s a), 2,92 (3H, s); EM <i>m/z</i> 448,2 [M+H] ⁺
238	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,69 (1H, s), 7,75-7,85 (3H, m), 7,36 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 6,92 (1H, td, <i>J</i> = 10,25; 2,52 Hz), 6,69 (2H, s a), 2,79 (3H, s); EM <i>m/z</i> 456,1 [M+H] ⁺
241	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,41 (1H, s a), 7,80 (1H, dd, <i>J</i> = 9,93; 2,36 Hz), 7,50-7,56 (2H, m), 7,20 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 6,90 (1H, td, <i>J</i> = 10,25; 2,52 Hz), 6,56 (2H, s a), 2,79 (3H, s), 2,34 (3H, s); EM <i>m/z</i> 386,2 [M+H] ⁺
242	2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,34 (1H, s a), 7,76-7,83 (1H, m), 7,47-7,55 (2H, m), 6,94-7,00 (2H, m), 6,89 (1H, td, <i>J</i> = 10,25; 2,21 Hz), 6,52 (2H, s a), 3,82 (3H, s), 2,76 (3H, s); EM <i>m/z</i> 402,2 [M+H] ⁺
243	2-(5,7-difluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,86 (1H, s a), 8,15 (1H, dd, <i>J</i> = 11,66; 7,88 Hz), 7,91-7,98 (2H, m), 7,72 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,48 (1H, dd, <i>J</i> = 10,72; 7,57 Hz), 6,78 (2H, s a), 2,83 (3H, s); EM <i>m/z</i> 439,3 [M+H] ⁺
244	5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,82 (1H, s a), 8,00 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,65-7,73 (3H, m), 7,45 (1H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 6,83-6,89 (1H, m), 6,67 (2H, s a), 3,64-3,69 (3H, m), 2,78 (3H, s); EM <i>m/z</i> 434,2 [M+H] ⁺
245	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,57 (1H, s a), 7,74-7,79 (2H, m), 7,68 (1H, d, <i>J</i> = 2,52 Hz), 7,44 (1H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,35-7,41 (2H, m), 6,85 (1H, dd, <i>J</i> = 8,83; 2,52 Hz), 6,57 (2H, s a), 3,69 (3H, s), 2,75 (3H, s); EM <i>m/z</i> 399,2 [M+H] ⁺
246	5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,64 (1H, s), 7,84-7,89 (2H, m), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 2,21 Hz), 7,44 (1H, d, <i>J</i> = 8,83 Hz), 7,34 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 6,85 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 2,52 Hz), 6,58 (2H, s a), 3,68 (3H, s), 2,75 (3H, s); EM <i>m/z</i> 449,2 [M+H] ⁺
247	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,52 (1H, s), 7,74-7,79 (2H, m), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 2,52 Hz), 7,43 (1H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,17-7,23 (2H, m), 6,81-7,12 (2H, m), 6,53 (2H, s a), 3,69 (3H, s), 2,74 (3H, s); EM <i>m/z</i> 432,2 [M+H] ⁺
248	5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,34 (1H, s a), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 2,52 Hz), 7,56-7,60 (2H, m), 7,42 (1H, d, <i>J</i> = 8,83 Hz), 7,17 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 6,83 (1H, dd, <i>J</i> = 8,83; 2,52 Hz), 6,45 (2H, s a), 3,65 (3H, s), 2,75 (3H, s), 2,33 (3H, s); EM <i>m/z</i> 380,2 [M+H] ⁺
249	5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,27 (1H, s a), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 2,52 Hz), 7,54-7,60 (2H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 6,92-6,97 (2H, m), 6,82 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 2,52 Hz), 6,41 (2H, s a), 3,82 (3H, s), 3,67 (3H, s), 2,72 (3H, s); EM <i>m/z</i> 396,2 [M+H] ⁺

(continuación)

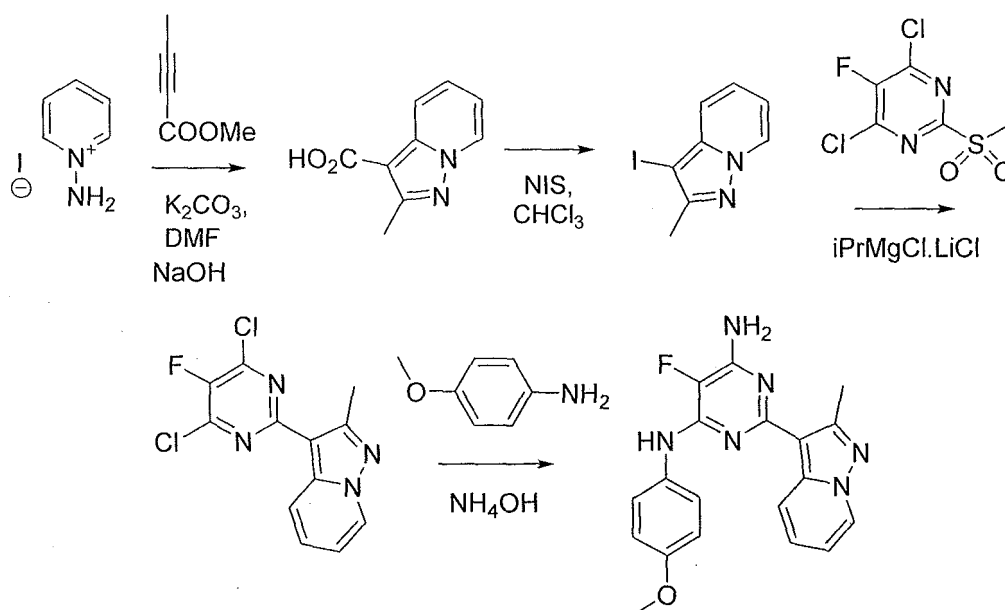
Comp.	Nombre y datos
254	5-fluoro-2-(2-metil-5-nitro-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,45-8,49 (1H, m), 8,44 (1H, d, <i>J</i> = 1,89 Hz), 8,31 (1H, d, <i>J</i> = 9,14 Hz), 8,11 (1H, dd, <i>J</i> = 8,98; 2,36 Hz), 7,54-7,57 (2H, m), 7,21 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 6,59 (2H, s a), 2,85 (3H, s), 2,34 (3H, s); EM <i>m/z</i> 394,2 [M+H] ⁺
255	5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-5-nitro-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,43 (1H, d, <i>J</i> = 1,89 Hz), 8,40 (1H, s a), 8,30 (1H, d, <i>J</i> = 9,14 Hz), 8,10 (1H, dd, <i>J</i> = 8,99; 2,36 Hz), 7,52-7,57 (2H, m), 6,96-7,01 (2H, m), 6,55 (2H, s a), 3,83 (3H, s), 2,83 (3H, s); EM <i>m/z</i> 410,2 [M+H] ⁺
256	2-(6-amino-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,25 (1H, s), 7,53-7,59 (2H, m), 7,42 (1H, d, <i>J</i> = 1,58 Hz), 7,24 (1H, d, <i>J</i> = 8,83 Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 6,61 (1H, dd, <i>J</i> = 8,20; 2,21 Hz), 6,33 (2H, s), 4,30 (2H, s a), 3,81 (3H, s), 2,67 (3H, s); EM <i>m/z</i> 380,3 [M+H] ⁺
257	2-(6-amino-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (1H, s a), 7,75-7,82 (2H, m), 7,42 (1H, d, <i>J</i> = 2,21 Hz), 7,25 (1H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,17-7,22 (2H, m), 6,96 (1H, t, <i>J</i> = 75,00 Hz), 6,64 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 2,21 Hz), 6,44 (2H, s a), 4,36 (2H, s), 2,68 (3H, s); EM <i>m/z</i> 416,2 [M+H] ⁺
257	2-(6-amino-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (1H, s a), 7,75-7,82 (2H, m), 7,42 (1H, d, <i>J</i> = 2,21 Hz), 7,25 (1H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,17-7,22 (2H, m), 6,96 (1H, t, <i>J</i> = 75,00 Hz), 6,64 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 2,21 Hz), 6,44 (2H, s a), 4,36 (2H, s), 2,68 (3H, s); EM <i>m/z</i> 416,2 [M+H] ⁺
258	2-(6-amino-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,15 (1H, s a), 7,39-7,46 (2H, m), 7,28 (1H, d, <i>J</i> = 2,21 Hz), 7,09 (1H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,04 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 6,47 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 2,21 Hz), 6,22 (2H, s a), 4,16 (2H, s), 2,54 (3H, s), 2,18 (3H, s); EM <i>m/z</i> 364,3 [M+H] ⁺
259	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,60 (1H, s a), 8,13 (1H, dd, <i>J</i> = 9,46; 5,04 Hz), 7,71-7,78 (2H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,29 (1H, dd, <i>J</i> = 9,30; 2,36 Hz), 6,99 (1H, td, <i>J</i> = 9,30; 2,52 Hz), 6,60 (2H, s a), 2,80 (3H, s); EM <i>m/z</i> 387,2 [M+H] ⁺
260	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,76 (1H, s a), 8,13 (1H, dd, <i>J</i> = 8,83; 5,04 Hz), 7,86 (1H, dd, <i>J</i> = 11,98; 2,52 Hz), 7,54-7,59 (1H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,30 (1H, dd, <i>J</i> = 9,30; 2,36 Hz), 7,02 (1H, td, <i>J</i> = 9,22; 2,68 Hz), 6,69 (2H, s a), 2,84 (3H, s); EM <i>m/z</i> 405,2 [M+H] ⁺
261	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,74 (1H, s a), 8,11 (1H, dd, <i>J</i> = 7,57; 1,89 Hz), 7,90 (1H, dd, <i>J</i> = 11,98; 2,52 Hz), 7,58 (2H, td, <i>J</i> = 7,88; 2,21 Hz), 7,47 (1H, t, <i>J</i> = 8,67 Hz), 7,18-7,28 (2H, m), 6,65 (2H, s a), 2,82 (3H, s); EM <i>m/z</i> 387,2 [M+H] ⁺
262	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,77 (1H, s a), 7,93 (1H, dd, <i>J</i> = 10,09; 2,21 Hz), 7,83 (1H, dd, <i>J</i> = 11,82; 2,36 Hz), 7,53-7,59 (2H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,05 (1H, td, <i>J</i> = 9,14; 2,52 Hz), 6,72 (2H, s a), 2,82 (3H, s); EM <i>m/z</i> 405,2 [M+H] ⁺
270	2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,36 (1H, s a), 8,07-8,11 (1H, m), 7,54-7,62 (3H, m), 7,15-7,24 (4H, m), 6,46 (2H, s a), 3,26 (2H, c, <i>J</i> = 7,46 Hz), 2,33 (3H, s), 1,30-1,33 (3H, m); EM <i>m/z</i> 363,3 [M+H] ⁺
271	2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,15 (1H, s a), 7,93-7,97 (1H, m), 7,39-7,46 (3H, m), 6,99-7,10 (2H, m), 6,78-6,83 (2H, m), 6,28 (2H, s), 3,68 (3H, s), 3,10 (2H, c, <i>J</i> = 7,36 Hz), 1,14-1,17 (3H, m); EM <i>m/z</i> 379,3 [M+H] ⁺
274	N-(4-clorofenil)-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,57 (1H, s a), 8,03-8,09 (1H, m), 7,72-7,79 (2H, m), 7,60 (1H, d, <i>J</i> = 7,57 Hz), 7,34-7,40 (2H, m), 7,16-7,26 (2H, m), 6,56 (2H, s a), 3,26 (2H, c, <i>J</i> = 7,57 Hz), 1,33 (3H, t, <i>J</i> = 7,57 Hz); EM <i>m/z</i> 383,4 [M+H] ⁺
275	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,75 (1H, s a), 8,06 (1H, d, <i>J</i> = 6,94 Hz), 7,90 (1H, dd, <i>J</i> = 11,98; 2,52 Hz), 7,62 (1H, dd, <i>J</i> = 6,94; 1,58 Hz), 7,54-7,58 (1H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 7,18-7,29 (2H, m), 6,65 (2H, s a), 3,29 (2H, c, <i>J</i> = 7,36 Hz), 1,36 (3H, t, <i>J</i> = 7,41 Hz); EM <i>m/z</i> 401,4 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
276	2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,36 (1H, s a), 8,02-8,06 (1H, m), 7,61-7,67 (2H, m), 7,46-7,53 (1H, m), 7,12-7,23 (4H, m), 6,47 (2H, s a), 3,01-3,10 (1H, m), 2,32 (3H, s), 1,16-1,21 (2H, m), 0,98 (2H, dc, <i>J</i> = 8,47; 3,38 Hz); EM <i>m/z</i> 375,4 [M+H] ⁺
277	2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,29 (1H, s a), 8,04 (1H, d, <i>J</i> = 8,83 Hz), 7,58-7,65 (2H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,10-7,21 (2H, m), 6,89-6,96 (2H, m), 6,43 (2H, s a), 3,81 (3H, s), 3,02-3,10 (1H, m), 1,13-1,18 (2H, m), 0,96 (2H, dc, <i>J</i> = 8,35; 3,42 Hz); EM <i>m/z</i> 391,3 [M+H] ⁺
278	2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,65 (1H, s), 7,98-8,03 (1H, m), 7,87-7,93 (2H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,31 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,12-7,24 (2H, m), 6,60 (2H, s a), 2,98-3,05 (1H, m), 1,17-1,23 (2H, m), 0,95-1,02 (2H, m); EM <i>m/z</i> 445,3 [M+H] ⁺
279	N-(4-clorofenil)-2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,59 (1H, s a), 7,97-8,04 (1H, m), 7,80-7,86 (2H, m), 7,47-7,55 (1H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 6,58 (2H, s a), 2,96-3,05 (1H, m), 1,17-1,25 (2H, m), 0,97-1,04 (2H, m); EM <i>m/z</i> 395,3 [M+H] ⁺
279	N-(4-clorofenil)-2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,59 (1H, s a), 7,97-8,04 (1H, m), 7,80-7,86 (2H, m), 7,47-7,55 (1H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 6,58 (2H, s a), 2,96-3,05 (1H, m), 1,17-1,25 (2H, m), 0,97-1,04 (2H, m); EM <i>m/z</i> 395,3 [M+H] ⁺
280	N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,77 (1H, s a), 7,96-8,06 (2H, m), 7,60 (1H, dd, <i>J</i> = 7,88; 2,52 Hz), 7,53 (1H, d, <i>J</i> = 6,94 Hz), 7,45 (1H, t, <i>J</i> = 8,67 Hz), 7,16-7,25 (2H, m), 6,68 (2H, s a), 2,96-3,03 (1H, m), 1,21-1,26 (2H, m), 1,02-1,07 (2H, m); EM <i>m/z</i> 413,3 [M+H] ⁺
281	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,39 (1H, s a), 8,15 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51; 5,04 Hz), 7,53-7,58 (2H, m), 7,27 (1H, dd, <i>J</i> = 9,62; 2,36 Hz), 7,19 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 6,92-7,00 (1H, m), 6,51 (2H, s a), 2,79 (3H, s), 2,34 (3H, s); EM <i>m/z</i> 367,3 [M+H] ⁺
282	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,30 (1H, s a), 8,14 (1H, dd, <i>J</i> = 9,30; 4,89 Hz), 7,51-7,58 (2H, m), 7,26 (1H, dd, <i>J</i> = 9,46; 2,52 Hz), 6,91-7,00 (3H, m), 6,44 (2H, s a), 3,83 (3H, s), 2,76 (3H, s); EM <i>m/z</i> 383,3 [M+H] ⁺
283	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,66 (1H, s), 8,12 (1H, dd, <i>J</i> = 8,67; 4,89 Hz), 7,80-7,86 (2H, m), 7,35 (2H, d, <i>J</i> = 8,20 Hz), 7,29 (1H, dd, <i>J</i> = 8,83; 2,52 Hz), 6,97 (1H, td, <i>J</i> = 9,30; 2,52 Hz), 6,62 (2H, s), 2,79 (3H, s); EM <i>m/z</i> 437,3 [M+H] ⁺
284	2-(6-amino-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,86 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,53 (2H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 7,28 (1H, d, <i>J</i> = 2,21 Hz), 7,13 (1H, d, <i>J</i> = 8,51 Hz), 6,50 (1H, dd, <i>J</i> = 8,51, 2,21 Hz), 6,42 (2H, s a), 4,26 (2H, s), 2,56 (3H, s) MS <i>m/z</i> 418,3 [M+H] ⁺

Ejemplo 11

5 5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina (Comp. 239)



Etapa 1. A una mezcla de yoduro de 1-aminopiridinio (9,59 g, 43,2 mmol) y but-2-inoato butílico (5,2 ml, 51,83 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C, se añadió K₂CO₃ (11,94 g, 86,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días hasta que la UPLC mostró la conversión completa del producto. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se concentró, luego se añadieron MeOH (50 ml) y NaOH (6 ml, 50 % en H₂O), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora. Se evaporó el MeOH y la mezcla restante se acidificó con HCl 1 N hasta aproximadamente pH 4. Se aisló un ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico bruto en un filtro y se secó al vacío, luego se disolvió en MeOH (50 ml), y se añadieron CHCl₃ (100 ml) y N-yodosuccinimida (7,3 g, 32,4 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se evaporó el MeOH, y el resto se lavó tres veces con una solución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se retiró el disolvente a presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, dando 3-yodo-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina (4,2 g, 38 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de ¹H (500 MHz, Acetona-*d*₆) δ ppm 8,51 (dt, J = 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 8,8; 1,3 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 8,8; 6,8; 1,3 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 6,8; 1,3 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H); EM *m/z* 298,1 [M+H]⁺.

Etapa 2. A una solución de 3-yodo-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina (340 mg, 1,32 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C, se añadió una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (iPrMgCl·LiCl) (1,5 ml, 1,97 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos y se añadió 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(metilsulfonyl)pirimidina (484 mg, 1,97 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, y la reacción se interrumpió con agua. El producto bruto se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se trituraron en CH₃CN (10 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó, proporcionando 3-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina (270 mg, 68 %) aislada en forma de un sólido de color castaño.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (ddd, J = 8,8; 6,9; 0,9 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 6,9; 1,1 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H). EM *m/z* 298,1 [M+H]⁺.

Etapa 3. Se mezclaron 3-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metilpirazolo[1,5-a]piridina (65 mg, 0,21 mmol) y 4-metoxianilina (52 mg, 0,42 mmol) en EtOH (1 ml) y se calentaron en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C hasta que la UPLC mostró la conversión completa (3 horas). Una vez consumidos los materiales de partida, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml) para precipitar el producto. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua y, posteriormente, se lavó con hexanos. El producto bruto, sin secar, se disolvió en iPrOAc (2 ml), luego se añadió amoníaco saturado en agua (150 µl). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C en un tubo sellado durante 24 horas hasta que la UPLC mostró un consumo completo de material de partida. Se precipitó un producto bruto mediante la adición de agua (10 ml), luego se filtró y se purificó por cromatografía en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (26 mg, 34 % en dos etapas).

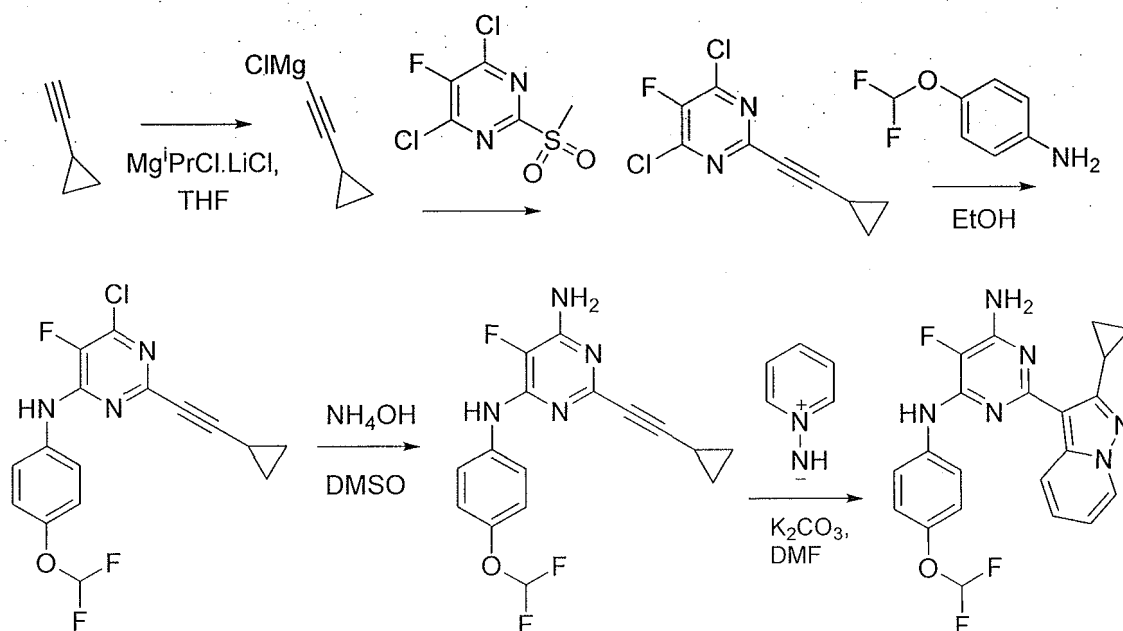
RMN de ¹H (500 MHz, Acetona-*d*₆) δ ppm 8,54 (dt, J = 8,9; 1,2 Hz, 1H), 8,47 (dt, J = 6,9; 1,1 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,59 (dd, J = 6,6; 2,2 Hz, 2H), 7,21 (ddd, J = 9,0; 6,8; 0,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,6; 2,2 Hz, 2H), 6,87 (td, J = 6,8; 1,3 Hz, 1H), 5,96 (s a, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); EM *m/z* 383,2 [M+H]⁺.

Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Comp.	Nombre y datos
173	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,55 (dt, J = 8,9; 1,2 Hz, 1H), 8,49 (dt, J = 6,9; 1,0 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,76-7,81 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 3H), 6,98 (t, J = 75 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 6,9; 1,4 Hz, 1H), 6,08 (s a, 2H), 2,72 (s, 3H); EM m/z 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
177	5-fluoro-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,44 (dt, J = 9,1; 1,1 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 6,9; 0,9 Hz, 1H), 8,39 (s a, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (ddd, J = 9,1; 6,7; 1,3 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 6,8; 1,6 Hz, 1H), 6,09 (s a, 2H), 2,62 (s, 3H); EM m/z 403,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
178	5-fluoro-2-[6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,76-8,81 (m, 1H), 8,70 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,68 (dd, J = 10,1; 4,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 6,52 (s a, 2H); EM m/z 475,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 12

- 5 2-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina (Comp. 180)



- 10 Etapa 1. A una solución de ciclopropilacetileno (777,0 mg, 9,82 mmol) en THF (5 ml) a -78°C , se añadió una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (9,0 ml, 1,3 M en THF) gota a gota. La mezcla se calentó hasta 0°C y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla a -78°C , se añadió 4,6-dicloro-2-(ciclopropiletenil)-5-fluoropirimidina (4,80 g, 19,6 mmol), luego se calentó la mezcla a 0°C y se agitó durante 1 hora. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , luego se filtró y se evaporó. Se separó el material residual mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo-hexano a 1:9), proporcionando 4,6-dicloro-2-(ciclopropiletenil)-5-fluoropirimidina (1,17 g, 45 %).
- 15 RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 1,53-1,67 (m, 1H), 0,98-1,10 (m, 2H), 0,83-0,94 (m, 2H); EM m/z 231,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 Etapa 2. Se agitó una mezcla de 4,6-dicloro-2-(ciclopropiletenil)-5-fluoropirimidina (241,0 mg, 1,04 mmol) y 4-difluorometoxi anilina (707,0 mg, 4,45 mmol) en EtOH (2 ml) a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Después de un período de refrigeración, se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , luego se filtró y se evaporó. Se separó el material residual mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo-hexano a 1:20 y 1:10), proporcionando 6-cloro-2-(ciclopropiletenil)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-fluoropirimidin-4-amina (258,0 mg, 70 %); EM m/z 354,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 356,2 (40).

- 25 Etapa 3. A 6-cloro-2-(ciclopropiletenil)-N-(4(difluorometoxi)fenil)-5-fluoropirimidin-4-amina, se añadió DMSO (2 ml) y NH_4OH (27 %, 0,1 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 100°C durante 2 días. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , luego se filtró y se evaporó. Separó el material residual mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo-hexano a 1:4), proporcionando 2-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[4-

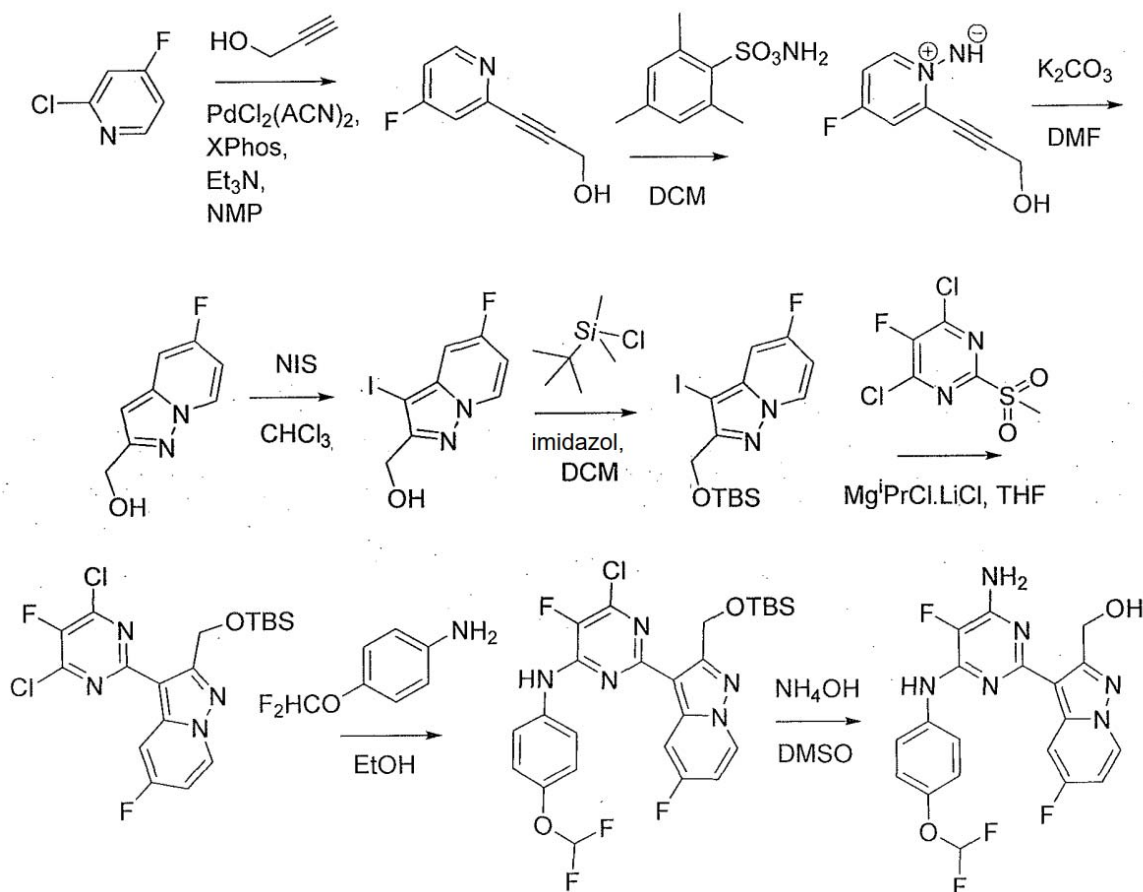
(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina (149,0 mg, 64 %). EM m/z 335,5 (80) $[M+H]^+$, 336,2 (100).

Etapla 4. Se agitó una mezcla de 2-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina (100,0 mg, 0,30 mmol), piridinio-1-ilazanida (74,0 mg, 0,30 mmol), K_2CO_3 (43,0 mg, 0,31 mmol) y DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 día, y luego a 80 °C durante 1 día. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, luego se filtró y se evaporó. Se separó el material residual mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con diclorometano:hexano a 1:1, luego con acetato de etilo:diclorometano a 1:3), proporcionando el compuesto del título (32,0 mg, rendimiento del 28 %): p.f. 53-55 °C.

RMN de 1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,55 (d, $J = 8,83$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 6,94$ Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,63-7,91 (m, 2H), 7,21 (ddd, $J = 0,95$; 6,78; 8,98 Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 6,80-7,10 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 6,86 (dt, $J = 1,26$; 6,78 Hz, 1H), 6,10 (s a, 2H), 3,44 (m, 1H), 0,53-1,13 (m, 4H); EM m/z 427,3 (100) $[M+H]^+$, 428,3 (50).

Ejemplo 13

[3-(4-amino-6-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-5-fluoropirimidin-2-il)-5-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]metanol (Comp. 181)



Etapla 1. Se desgasificó una mezcla de 2-cloro-4-fluoropiridina (2,19 g, 16,65 mmol), prop-2-in-1-ol (1,86 g, 33,29 mmol), bis(acetonitrilo)dicloropaldio (II) (215,6 mg, 0,83 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (Xphos) (794,3 mg, 0,17 mmol) en NMP (15 ml) mediante tres ciclos de bombeo al vacío y purga de N_2 , y luego se añadió trietilamina (4,7 ml, 33,3 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 , luego se calentó a 60 °C durante una noche. La solución se enfrió y se vertió en agua (100 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Se secó la fracción extraída sobre $MgSO_4$, luego se filtró y se concentró a presión reducida. Se separó el material residual mediante cromatografía en columna (eluyendo con diclorometano-hexano del 0 al 10 %), produciendo 3-(4-fluoropiridin-2-il)prop-2-in-1-ol en forma de un aceite (2,40 g, 96 %).

Etapla 2-4. A una solución de 3-(4-fluoropiridin-2-il)prop-2-in-1-ol (820,0 mg, 5,43 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenceno (1,5 g, 6,98 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se retiró bajo el soplado de una corriente de N_2 , dando una mezcla bruta. A la mezcla bruta en DMF (3 ml), se añadió K_2CO_3 (825,0 mg, 5,97 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica

se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , luego se filtró y se evaporó. El material residual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se agitó una mezcla de material bruto, *N*-yodosuccinimida (1,2 g, 5,33 mmol) en cloroformo (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas, and después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , luego se filtró y se evaporó. Se separó el material residual mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con diclorometano:hexano a 1:1, luego con metanol al 1 % en acetato de etilo:diclorometano a 1:4, proporcionando (5-fluoro-3-yodopirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)metanol en forma de un aceite (1,4 g, 50 %).

Etapas 5. A una solución de (5-fluoro-3-yodopirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)metanol (500,0 mg, 1,71 mmol) en diclorometano (3 ml), se añadió imidazol (139,5 mg, 2,05 mmol), seguido de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (384,0 mg, 2,55 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se filtró a través de una capa de gel de sílice/selite, lavando con diclorometano, proporcionando 2-[(*tert*-butildimetilsililo)metil]-5-fluoro-3-yodopirazolo[1,5-*a*]piridina (470,0 mg, 72 %).

Etapas 6. A una solución de 2-[(*tert*-butildimetilsililo)metil]-5-fluoro-3-yodopirazolo[1,5-*a*]piridina (470,0 mg, 1,15 mmol) en THF (5 ml), se añadió una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (1,07 ml, 1,3 M en THF) a -78 °C gota a gota. La mezcla se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 minutos, y luego se añadió 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(metilsulfonyl)pirimidina (4,80 g, 19,6 mmol) en una porción a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , luego se filtró y se evaporó. Se separó el material residual mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo:hexano a 1:9), proporcionando 2-[(*tert*-butildimetilsililo)metil]-3-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)-5-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridina (205,0 mg, 40 %).

Etapas 7-8. Se calentó una mezcla de 2-[(*tert*-butildimetilsililo)metil]-3-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)-5-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridina (102,0 mg, 0,23 mmol), 4-difluorometoxi anilina (145,0 mg, 0,92 mmol) y etanol (1 ml) a 90 °C durante una noche. Después de un período de refrigeración, la mezcla se vertió en agua con hielo, proporcionando un sólido. El sólido se recogió por filtración, seguido del lavado con agua y hexano. El sólido se secó al vacío, proporcionando 2-[2-[(*tert*-butildimetilsililo)metil]-5-fluoropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-6-cloro-*N*-(4-difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4-amina (una mezcla de producto protegido con TBS y desprotegido).

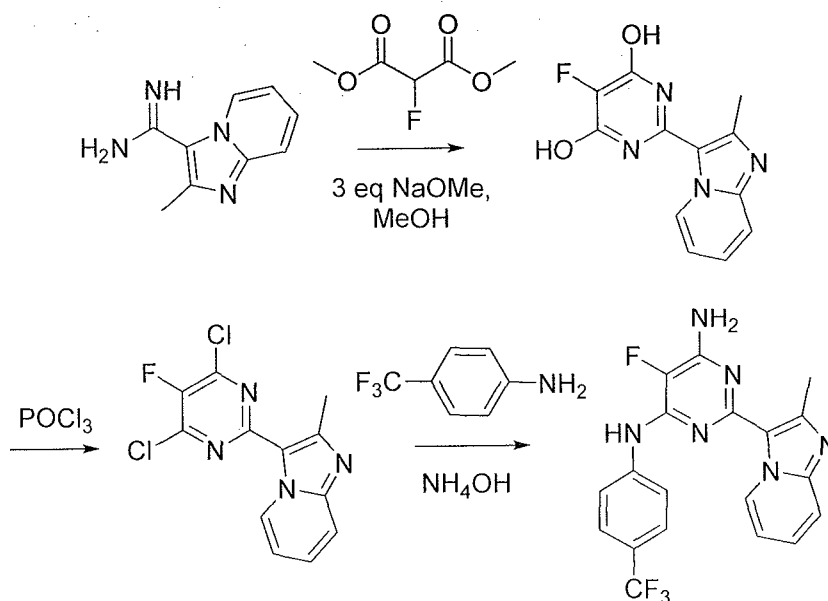
Al sólido seco, se añadieron DMSO (3 ml) y NH_4OH (0,3 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 100 °C durante 2 días. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , luego se filtró y se evaporó. Se separó el material residual mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol al 1-5 % en diclorometano) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25,0 mg, 25 % para dos etapas); p.f. 198-200 °C. RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,50-8,64 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06-8,21 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 6,80-7,10 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,23-6,41 (m, 2H), 5,46-5,66 (m, 1H), 4,68-4,83 (m, 2H); EM m/z 435,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 436,2 (20).

Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Comp.	Nombre y datos
186	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-5-fluoropirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,54 (dd, $J = 5,20$; 7,41 Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 2,68$; 10,88 Hz, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,71 (d, $J = 9,14$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 9,14$ Hz, 2H), 6,80-7,10 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 6,76-6,88 (m, 1H), 6,14 (s a, 2H), 3,24 (c, $J = 7,57$ Hz, 2H), 1,20-1,35 (m, 3H); p.f. 103-105 °C; EM m/z 433,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
187	2-(2-etil-5-fluoropirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,53-8,59 (m, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,28 (dd, $J = 2,68$; 10,25 Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 6,83 (dt, $J = 2,99$; 7,33 Hz, 1H), 6,28 (s a, 2H), 3,28 (c, $J = 7,46$ Hz, 2H), 1,28 (t, $J = 7,57$ Hz, 3H); p.f. 164-166 °C; EM m/z 435,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
188	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-5-fluoropirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,49-8,64 (m, 1H), 8,33-8,40 (m, 1H), 8,24-8,32 (m, 1H), 7,77-7,85 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,80-7,10 (t, $J = 75,00$ Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,17-6,34 (m, 2H), 3,27 (d, $J = 7,57$ Hz, 2H), 1,28 (t, $J = 7,57$ Hz, 3H); p.f. 150-152 °C; EM m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 14

5-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina (Comp. 169)



Etapa 1. A una solución de pivalato de 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboximidamida (250 mg, 0,905 mmol) y 2-fluoromalonato de dimetil (272 mg, 1,81 mmol) en MeOH (5 ml), se añadió NaOMe al 30 % en MeOH (0,2 ml). La mezcla se calentó a 85 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 72 horas hasta que la UPLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se diluyó con agua (5 ml), y se acidificó con HCl 1 N a aproximadamente pH 7. Se recogió por filtración un sólido color castaño, dando 5-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diol. 5-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diol (180 mg, 76 %). Se mezcló el producto (180 mg, 0,69 mmol) con oxiclورو de fósforo (3 ml) en un vial apto para microondas, luego se cerró herméticamente el vial y se sometió a microondas durante 15 minutos a 150 °C. Se transfirió la mezcla de reacción a un matraz de fondo redondo de 25 ml y se concentró a presión reducida. El resto se disolvió de nuevo en EtOAc (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ tres veces. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, luego se filtró y se evaporó, proporcionando 3-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (164 mg, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,59 (dt, J = 6,9; 0,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H); EM *m/z* 298,1 [M+H]⁺.

Etapa 2. Se mezclaron 3-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (50 mg, 0,168 mmol) y 4-trifluorometil-anilina (54 mg, 0,336 mmol) en EtOH (2 ml), y calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C hasta que la UPLC mostró el consumo completo del material de partida (48 horas). Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml), formándose un precipitado. El producto se recogió por filtración, luego se lavó con hexanos. El producto bruto, sin secar, se disolvió en CH₃CN (2 ml), luego se añadió solución saturada de amoníaco (4 ml) en agua. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C en un tubo sellado durante 16 horas hasta que la UPLC mostró un consumo completo de material de partida. Se hizo precipitar el producto bruto mediante la adición de agua (10 ml). El precipitado se filtró, luego se lavó con hexanos y se secó, produciendo el compuesto del título (32 mg, 47 % en dos etapas) en forma de un sólido de color castaño claro.

RMN de ¹H (500 MHz, Acetona-*d*₆) δ ppm 9,76 (dt, J = 7,1; 1,0 Hz, 1H), 8,50 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 8,5; 6,5; 1,8 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 6,9; 1,3 Hz, 1H), 6,27 (s a, 2H), 2,64 (s, 3H); EM *m/z* 403,3 [M+H]⁺.

Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

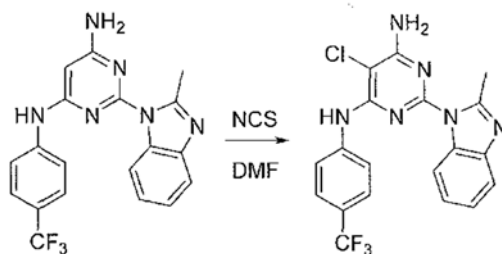
Comp.	Nombre y datos
170	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina EM <i>m/z</i> 401,3 [M+H] ⁺

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
171	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 9,25 (s a, 1H), 7,80 (dd, $J = 13,4$; 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 73,1$ Hz, 1H), 6,88-6,97 (m, 3H), 3,31 (s, 3H); EM m/z 419,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
174	5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]-2-(2,6,8-trimetilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,48 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,51$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,11 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); p.f. 166-168 °C; EM m/z 432,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
175	N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimetilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)pirimidin-4,6-diamina p.f. 141-143 °C; EM m/z 430,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
176	N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimetilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,40 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,71-7,83 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,04-7,32 (t, $J = 70,00$ Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); p.f. 140-141 °C; EM m/z 448,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
251	N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 9,88-10,04 (m, 1H), 8,33-8,46 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,48-7,59 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,34-6,45 (a, s, 2H), 2,73 (s, 3H); p.f. 226-229 °C; EM m/z 388,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
252	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 9,91 (dd, $J = 2,52$; 5,99 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,45-7,58 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 1,89$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,83$ Hz, 2H), 6,23 (s a, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); p.f. 204-206 °C; EM m/z 384,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
253	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina p.f. 210-212 °C; EM m/z 368,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 15

- 5 5-cloro-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina (Comp. 166)



- 10 A una solución de 2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N4-(4-(trifluorometil)-fenil)pirimidin-4,6-diamina (76 mg, 0,20 mmol) en DMF (1,5 ml), se añadió N-clorosuccinimida (29 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua con hielo (5 ml) y una solución saturada de NaHCO_3 (2 ml) a la mezcla. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo nitrógeno, produciendo el compuesto del título (77 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

- 15 RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,40 (1H, s), 7,95-8,00 (1H, m), 7,76-7,83 (2H, m), 7,57 (2H, d, $J = 8,51$ Hz), 7,40-7,45 (1H, m), 7,06-7,11 (1H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 6,52-6,75 (2H, m), 2,68 (3H, s); EM m/z 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), o una forma de los mismos, descritos en el presente documento de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15, sustituyendo los materiales de partida, reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Comp.	Nombre y datos
167	5-cloro-2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina RMN de ^1H (500 MHz, Acetona- d_6) δ ppm 8,55 (1H, s), 8,07-8,12 (1H, m), 7,91-7,96 (2H, m), 7,71 (2H, d, $J = 8,51$ Hz), 7,58-7,63 (1H, m), 7,13-7,26 (2H, m), 6,80 (2H, s a), 3,23-3,30 (2H, m), 1,31 (3H, t, $J = 7,41$ Hz); EM m/z 433,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(continuación)

Comp.	Nombre y datos
168	5-cloro-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-1H-benzoimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina RMN de ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,31 (1H, s), 8,09-8,13 (1H, m), 7,65-7,71 (2H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,13-7,25 (4H, m), 6,99 (1H, t, J = 74,40 Hz), 6,68 (2H, s a), 3,19-3,25 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,41 Hz); EM <i>m/z</i> 431,2 [M+H] ⁺

Ejemplos biológicos

Los siguientes ejemplos biológicos demuestran la utilidad de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir la función de Bmi-1 y reducir el nivel de proteína Bmi-1.

Ejemplo 1*Ensayo ELISA de tipo sándwich**Siembra celular y tratamiento con compuesto (Día 1):*

Se sembraron células HT-1080 a 8000 células/pocillo (50 µl) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos. Una vez que las células se volvieron adherentes (3-4 horas), se añadieron soluciones madre diluidas 2 veces de compuestos de prueba en 50 µl de DMEM que contenía DMSO al 1 % (la concentración final de DMSO fue del 0,5 %), y las placas se incubaron a 37 °C bajo CO₂ al 5 % durante 40-48 horas.

Preparación del primer anticuerpo en la placa ELISA (Día 2):

El primer anticuerpo (de ratón Millipore, monoclonal contra Bmi-1 de ratón, clon F6, Catálogo n.º 05-637) diluido a 2 µg/ml en PBS (100 µl) a cada pocillo de una placa ELISA de 96 pocillos Nunc MaxiSorp. Se cubrió la placa con un sello de placa y se dejó reposar durante la noche.

Preparación del lisado celular (Día 3):

Se preparó tampón de lisis x1 nuevo el día del ensayo de la siguiente manera: EDTA 1 mM, NaCl 150 mM, Triton-X 100 al 0,5 %, NaF 10 mM, B-glicerofosfato 20 mM, DTT 1 mM (en PBS, pH 7,2-7,4) y cóctel inhibidor de proteasa 1x HALT (Pierce n.º 78410).

Se añadió el tampón de lisis x1 (40 µl) a cada pocillo, y la placa se agitó durante 5-10 minutos en un agitador orbital para permitir la lisis celular, luego se añadió diluyente (BSA al 1 % en PBS en NP40 al 0,5 %) (100 µl) a cada pocillo.

Se preparó una curva patrón a las siguientes concentraciones de Bmi-1: 8000, 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 0 pg/ml. El patrón de proteína recombinante Bmi-1 (Proteína recombinante Novus Biologicals PCGF4 (P01), catálogo n.º H00000648-P01) usado para preparar la curva patrón se almacenó en -80 °C. En la primera descongelación, se diluyó el patrón de proteína recombinante Bmi-1 a 10 µg/µl en tampón de bloqueo (BSA al 1 % en PBS; BSA: Fisher Scientific, Catálogo n.º 1600-100). Se tomaron alícuotas y se volvieron a congelar a -80 °C. Las alícuotas pueden conservarse a 4 °C y reutilizarse después de la primera descongelación, pero solo en 1-2 semanas. El patrón de proteína recombinante Bmi-1 contiene un marcador de fusión GST que aparece en torno a 70 Kda en la transferencia Western.

Ensayo ELISA (Día 3):

Se lavó 3 veces la placa de ELISA preparada con tampón de lavado (Tween-20 al 0,05 % en PBS). Se retiró el lavado final de la placa y la placa se secó. Se añadió tampón de bloqueo (300 µl) (BSA al 1 % en PBS) a cada pocillo. Se cubrió la placa con un sello de placa y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. La placa bloqueada se lavó 3 veces con tampón de lavado, luego se retiró el lavado final y se secó la placa por transferencia. Se añadieron las muestras y los patrones previamente preparados (100 µl/pocillo), y la placa se cubrió con un sello de placa y se incubó a 4 °C durante la noche.

Ensayo ELISA (Día 4):

Se retiró la placa de ELISA preparada de los 4 °C, se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se lavó y se secó como se ha descrito anteriormente para el Día 3. Se añadió el segundo anticuerpo (de conejo anti-Bmi-1 de Cell Signaling, Cat. n.º 2830) diluido a 1:600 en tampón de bloqueo (100 µl) a cada pocillo, excepto cuando se necesitó para los pocillos de control de fondo. Se cubrió la placa con un sello de placa y se incubó durante 1,5 horas a temperatura ambiente.

Se lavó la placa de ELISA y se secó como se ha descrito anteriormente. Se añadió el tercer anticuerpo (anti-IgG de

conejo conjugado con HRP de Cell Signaling (CellSignaling, Cat. n.º: 7074) diluido a 1:300 en tampón de bloqueo (100 µl) a cada pocillo, excepto cuando se necesitó para los pocillos de control de fondo. Se incubó la placa durante 1 hora a temperatura ambiente.

- 5 Se lavó la placa y se secó como se ha descrito anteriormente, a continuación, se añadió por pocillo el sustrato TMB preparado (kit de sustrato TMB, catálogo de Pierce n.º 34021) (preparado mezclando los reactivos del kit a 1:1) (100 µl). Se incubó la placa durante 20-30 minutos a temperatura ambiente a oscuras, luego se añadió la solución de parada (ácido sulfúrico 2 M en agua) (50 µl) por pocillo. Las placas se leyeron a DO450 (experimental) y DO570 (referencia).

10 Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de prueba descritos en el presente documento resultaron tener valores de CE_{50} de ELISA de Bmi-1 entre $> 0,1 \mu M$ y $\leq 3 \mu M$ (una estrella), un valor de CE_{50} de entre $> 0,01 \mu M$ y $\leq 0,1 \mu M$ (dos estrellas), un valor de CE_{50} de entre $> 0,001 \mu M$ y $\leq 0,01 \mu M$ (tres estrellas) o un valor de CE_{50} de $\leq 0,001 \mu M$ (cuatro estrellas).

15

Tabla 1

Comp.	CE_{50}	Comp.	CE_{50}	Comp.	CE_{50}	Comp.	CE_{50}
1	**	72	**	143	***	214	**
2	*	73	**	144	**	215	*
3	**	74	*	145	***	216	**
18	*	89	*	160	**	231	*
19	*	90	*	161	**	232	**
20	*	91	*	162	**	233	**
21	***	92	**	163	**	234	**
22	**	93	**	164	**	235	**
23	*	94	**	165	***	236	*
24	*	95	**	166	*	237	**
25	*	96	*	167	**	238	*
26	*	97	**	168	*	239	**
27	*	98	*	169	*		
28	*	99	*	170	*	241	**
29	**	100	*	171	*	242	***
30	*	101	**	172	*	243	**
31	**	102	**	173	*	244	**
32	*	103	**	174	*	245	**
33	**	104	**	175	*	246	**
34	***	105	**	176	*	247	**
35	*	106	**	177	*	248	**
36	**	107	**	178	*	249	**
37	**	108	*	179	***		
38	*	109	**	180	*	251	*
39	*	110	**	181	**	252	**
40	*	111	**	182	*	253	***
41	*	112	**			254	**
42	**	113	**	184	***	255	*
43	**	114	**	185	**	256	**
44	*	115	**	186	*	257	**
45	*	116	**	187	*	258	***
46	*	117	**	188	*	259	*
47	*	118	*	189	*	260	*
48	*	119	**	190	*	261	**
49	Hi	120	**	191	**	262	**
50	**	121	***	192	*	263	**
51	Hi	122	**	193	**	264	***

(continuación)

Comp.	CE ₅₀	Comp.	CE ₅₀	Comp.	CE ₅₀	Comp.	CE ₅₀
52	Hi	123	***	194	*	265	***
53	*	124	**	195	*	266	**
54	*	125	*	196	***	267	*
55	*	126	**	197	***	268	*
56	*	127	**	198	***		
57	*	128	**	199	***	270	***
58	*	129	**	200	***	271	***
59	*	130	**	201	**	272	**
60	**	131	**	202	*		
61	*	132	**			274	**
62	**	133	**	204	**	275	**
63	**	134	**	205	***	276	***
64	**	135	**	206	**	277	****
65	**	136	**	207	***	278	*
66	**	137	**			279	**
67	*	138	**	209	**	280	**
68	**	139	*	210	*	281	***
69	**	140	**	211	*	282	***
70	*	141	**	212	**	283	*
71	**	142	**	213	***	284	**

Ejemplo 2*Ensayo in vitro de células madre cancerosas*

5

Se probó el efecto sobre la inhibición de la función de Bmi-1 y la reducción del nivel de proteína Bmi-1 por un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en el modelo de tumor cerebral pediátrico *in vitro* derivado de xenoinjerto de Baylor (BXD, *Baylor Xenograft Derived*) y en células de cultivos primarios de pacientes (PPC, *Primary Patient Cultures*).

10

Se cultivaron las células en condiciones para medir el crecimiento celular general (tales como en medios que contenían suero bovino fetal (FBS) en placas de cultivo tisular convencionales) o en condiciones específicas para el crecimiento de células madre cancerosas (CSC) (bajo nivel de suero, placas no adherentes) para evaluar el efecto de la inhibición de Bmi-1 y la reducción del nivel de proteína Bmi-1 por un compuesto de Fórmula (I) en estas poblaciones. Las células se trataron con un intervalo de dosis predeterminado del Compuesto 109 en puntos de tiempo fijos durante un período de tiempo de 24 horas a 13 días. El efecto de la inhibición sobre la viabilidad del crecimiento celular se cuantificó usando el crecimiento 2D convencional y el crecimiento de la neuroesfera usando un kit de recuento celular (CKK) (suministrado por Dojindo Molecular Technologies, Inc.).

15

20

La Figura 1 demuestra el efecto del Compuesto 109 en un modelo BXD GBM, donde la población de CSC (medida por el número de neuroesferas) se redujo de forma dependiente de la dosis durante un período de 13 días en presencia de las concentraciones indicadas del Compuesto 109.

25

La Figura 2 demuestra el efecto del Compuesto 109 en un modelo BXD GBM, donde la población de CSC (medida por el número de neuroesferas) se redujo universalmente durante un período de 13 días en presencia de las concentraciones indicadas del Compuesto 109.

30

La Figura 3 demuestra el efecto del Compuesto 109 en un ensayo de tumorosfera en el que se cultivaron 2000 CSC de PPC por pocillo en condiciones convencionales de cultivo tisular 2D (con FBS) o en condiciones selectivas para el crecimiento de CSC (sin adherencia, libres de suero) durante 13 días en presencia de las concentraciones indicadas del Compuesto 109. Las poblaciones de CSC tanto de monocapa como de neuroesfera se redujeron como resultado del contacto de las CSC de PPC con el Compuesto 109, representativo de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, a concentraciones de 62,5 nm y 15,6 nm, respectivamente.

35

Tomados en conjunto, los datos de las Figuras 1-3 demuestran la reducción preferencial de las poblaciones de células madre cancerosas en comparación con las poblaciones de células generales como resultado de la inhibición de la función de Bmi-1 y la reducción del nivel de proteína Bmi-1 mediante un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo.

Ejemplo 3*Ensayo de supervivencia in vivo*

Se desarrolló un modelo animal de glioblastoma en el que se inyectaron por vía intracraneal células tumorales U87-MG en ratones nu/nu y se dejó que se estableciera un tumor durante un período de 10 días. Los ratones recibieron una dosis diaria de vehículo, Compuesto 109 o temozolomida (un agente de tratamiento convencional), tal como se indica. Los resultados comparativos de supervivencia para cada grupo de tratamiento (n = 10) a partir de la administración del vehículo, el Compuesto 109 y la temozolomida se muestran en la Figura 4.

La Figura 4 demuestra el efecto de la dosificación diaria del Compuesto 109 en comparación con la temozolomida, a los niveles de dosis indicados, sobre la supervivencia durante un período de 40 días en un modelo ortotópico de glioblastoma. Las células se implantaron por vía intracraneal en ratones desnudos, y la dosificación se inició 10 días después con bien con vehículo, Compuesto 109 o temozolomida. El Compuesto 109 demostró una supervivencia prolongada de estos ratones portadores de tumores frente al vehículo y a la temozolomida ($p < 0,0001$).

En el presente documento, se mencionan las siguientes publicaciones:

1. M. J. Alkema, J. Wiegant, A. K. Raap, A. Berns, L. M. van, *Hum. Mol. Genet.* 2, 1597 (1993).
2. Y. Haupt, M. L. Bath, A. W. Harris, J. M. Adams, *Oncogene* 8, 3161-3164 (1993).
3. J. M. Adams, S. Cory, *Cancer Surv.* 15, 119 (1992).
4. Y. Haupt, G. Barri, J. M. Adams, *Mol. Biol. Rep.* 17, 17 (1992).
5. L. M. van, M. Frasch, E. Wientjens, A. Berns, *Nature* 353, 353 (1991).
6. L. M. van *et al.*, *Cell* 65, 737 (1991).
7. J. J. Jacobs *et al.*, *Genes Dev.* 13, 2678 (1999).
8. B. Scheijen, J. Jonkers, D. Acton, A. Berns, *J. Virol.* 71, 9 (1997).
9. J. J. Jacobs, K. Kieboom, S. Marino, R. A. DePinho, L. M. van, *Nature* 397, 164 (1999).
10. P. R. Solomon *et al.*, *Indian J. Med. Res.* 127, 52 (2008).
11. B. Quesnel, C. Preudhomme, P. Fenaux, *Leuk. Lymphoma* 22, 11 (1996).
12. S. Faderl *et al.*, *Cytokines Cell Mol. Ther.* 5, 159 (1999).
13. S. Faderl *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 5, 1855 (1999).
14. S. W. Bruggeman *et al.*, *Cancer Cell* 12, 328 (2007).
15. S. J. Kuerbitz, J. Malandro, N. Compitello, S. B. Baylin, J. R. Graff, *Cell Growth Differ.* 10, 27 (1999).
16. S. Liu *et al.*, *Cancer Res.* 66, 6063 (2006).
17. J. Wei, L. Zhai, J. Xu, H. Wang, *J. Biol. Chem.* 281, 22537 (2006).
18. M. Courel, L. Friesenhahn, J. A. Lees, *Dev. Dyn.* 237, 1232 (2008).
21. D. F. Dukers *et al.*, *Am. J. Pathol.* 164, 873 (2004).
22. F. M. Raaphorst *et al.*, *Am. J. Pathol.* 157, 709 (2000).
23. M. Sanchez-Beato *et al.*, *J. Pathol.* 204, 528 (2004).
24. S. Bea *et al.*, *Blood* 93, 4365 (1999).
25. M. S. Lindstrom, U. Klangby, K. G. Wiman, *Oncogene* 20, 2171 (2001).
26. F. J. van Kemenade *et al.*, *Blood* 97, 3896 (2001).

27. F. M. Raaphorst, C. J. Meijer, A. P. Otte, *Cancer Res.* 62, 618 (2002).
28. F. M. Raaphorst *et al.*, *Am. J. Pathol.* 164, 533 (2004).
29. V. Fernandez, E. Hartmann, G. Ott, E. Campo, A. Rosenwald, *J. Clin. Oncol.* 23, 6364 (2005).
30. B. T. Spike, K. F. Macleod, *Cell Cycle* 4, 42 (2005).
31. A. Dutton *et al.*, *Blood* 109, 2597 (2007).
32. M. Chowdhury *et al.*, *Leukemia* 21, 1116 (2007).
33. W. A. Dik *et al.*, *Leukemia* 19, 1948 (2005).
34. M. Sawa *et al.*, *Int. J. Hematol.* 82, 42-47 (2005).
35. J. Yang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 104, 10494 (2007).
36. G. D. van *et al.*, *Exp. Hematol.* 35, 1538 (2007).
37. J. C. van Galen *et al.*, *J. Clin. Pathol.* 60, 167 (2007).
38. R. Kupperts, U. Klein, M. L. Hansmann, K. Rajewsky, *N. Engl. J. Med.* 341, 1520 (1999).
39. A. A. Alizadeh *et al.*, *Nature* 403, 503 (2000).
40. C. P. Hans *et al.*, *Blood* 103, 275 (2004).
41. W. P. de Boer, J. J. Oudejans, C. J. Meijer, J. Lankelma, *Bioinformatics.* 19, 2000 (2003).
42. S. Bea *et al.*, *Cancer Res.* 61, 2409 (2001).
43. G. V. Glinsky, O. Berezovska, A. B. Glinskii, *J. Clin. Invest* 115, 1503-1521 (2005).
44. K. Mihara *et al.*, *Rinsho Ketsueki* 48, 659 (2007).
45. J. B. Arnes, K. Collett, L. A. Akslen, *Histopathology* 52, 370 (2008).
46. I. B. Engelsen *et al.*, *Br. J. Cancer* 98, 1662 (2008).
47. V. Hayry *et al.*, *Acta Neuropathol.* (2008).
48. V. Hayry *et al.*, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* (2008).
49. K. H. Huang, J. H. Liu, X. X. Li, L. B. Song, M. S. Zeng, Nan. Fang Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao. 27, 973 (2007).
50. E. M. Hurt, B. T. Kawasaki, G. J. Klarmann, S. B. Thomas, W. L. Farrar, *Br. J. Cancer* 98, 756 (2008).
51. J. H. Liu *et al.*, *J. Surg. Oncol.* 97, 267 (2008).
52. K. Mihara *et al.*, *Blood* 107, 305 (2006).
53. L. B. Song *et al.*, *Cancer Res.* 66, 6225 (2006).
54. H. Vekony *et al.*, *J. Clin. Pathol.* 61, 744 (2008).
55. H. Wang *et al.*, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 134, 535 (2008).
56. R. H. Breuer *et al.*, *Neoplasia.* 6, 736 (2004).
57. S. Vonlanthen *et al.*, *Br. J. Cancer* 84, 1372 (2001).
58. S. K. Li *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2008).
59. W. J. Guo, S. Datta, V. Band, G. P. Dimri, *Mol. Biol. Cell* 18, 536 (2007).

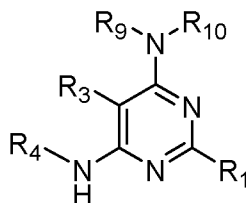
60. K. Nowak *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 34, 1745 (2006).
61. H. Cui *et al.*, *Am. J. Pathol.* 170, 1370-1378 (2007).
62. G. P. Dimri *et al.*, *Cancer Res.* 62, 4736 (2002).
63. M. K. Kang *et al.*, *Br. J. Cancer* 96, 126 (2007).
64. J. H. Kim *et al.*, *Cancer Lett.* 203, 217 (2004).
65. J. H. Kim *et al.*, *Breast* 13, 383-388 (2004).
66. H. Koga *et al.*, *Oncogene* 18, 3799 (1999).
67. N. Kozakowski, A. Soleiman, J. Pammer, *Pathol. Oncol. Res.* 14, 9 (2008).
68. F. Zhang, L. Sui, T. Xin, *Exp. Oncol.* 30, 70 (2008).
69. L. Liu, L. G. Andrews, T. O. Tollefsbol, *Oncogene* 25, 4370-4375 (2006).
76. Park *et al.*, 2003, *Nature*. 423:302-305.
77. Lessard *et al.*, 2003, *Nature* 423:255-260.
78. Wiederschain *et al.*, 2007, *Mol Cell Biol.* 27(13):4968-4967.
79. Reinisch *et al.*, 2006, *Histol Histopathol.* 21:1143-1149.
80. Breuer *et al.*, 2005, *Lung Cancer.* 48:299-306.

Sin depender de si ya se ha indicado de forma específica e individual que un documento citado en la presente memoria se incorpora por referencia, todos los documentos mencionados en el presente documento se incorporan por referencia en la presente solicitud para todos y cada uno de los propósitos en la misma medida que si cada referencia individual se expusiera completamente en la presente.

Aunque anteriormente se han descrito determinadas realizaciones en detalle, los expertos en la materia entenderán claramente que son posibles muchas modificaciones en las realizaciones sin apartarse de las enseñanzas de las mismas. La totalidad de dichas modificaciones pretende estar englobada dentro del alcance de las reivindicaciones presentadas en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (III):



(III)

o una forma del mismo, en donde

R₁ es heteroarilo bicíclico o heterociclilo bicíclico sustituido, en un miembro del anillo de átomos de carbono, con un, dos, tres o cuatro sustituyentes R₅, o en un miembro del anillo de átomos de nitrógeno, con un sustituyente de átomo de oxígeno para formar un N-óxido;

R₃ es halo, hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₈, amino, alquil C₁₋₈-amino o (alquil C₁₋₈)₂-amino;

R₄ es fenilo, opcionalmente sustituido con un, dos, tres o cuatro sustituyentes R₆;

R₅ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₈, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, ciano-alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquino C₂₋₈, carboxilo, amino, alquil C₁₋₈-amino, (alquil C₁₋₈)₂-amino, amino-alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, (alquil C₁₋₈)₂-amino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-tio, alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-carbonil-amino, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, alcoxi C₁₋₈-carbonil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonil-amino, alquil C₁₋₈-sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₁₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₈, aril-amino, aril-alquil C₁₋₈-amino, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₈ o heterociclilo, en donde cicloalquilo C₃₋₁₄, arilo, heteroarilo o heterociclilo, y las porciones de arilo y heteroarilo de aril-alquilo C₁₋₈, aril-amino, aril-alquil C₁₋₈-amino y heteroaril-alquilo C₁₋₈ están cada uno opcionalmente sustituido con un, dos, tres o cuatro sustituyentes halo, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, hidroxil-alcoxi C₁₋₈ o carboxilo;

R₆ se selecciona independientemente entre halo-alquilo C₁₋₈, ciano, halo, nitro, alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, halo-alcoxi C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈-alquino C₂₋₈, carboxilo, formilo, formil-oxi, alquil C₁₋₈-carbonilo, halo-alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-tio, halo-alquil C₁₋₈-tio, amino, alquil C₁₋₈-amino, (alquil C₁₋₈)₂-amino, alquil C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi, alquil C₁₋₈-carbonil-oxi-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, halo-alcoxi C₁₋₈-carbonilo, alcoxi C₁₋₈-carbonil-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonil-amino, alcoxi C₁₋₈-carbonil-amino-alquilo C₁₋₈, amino-carbonilo, alquil C₁₋₈-amino-carbonilo, (alquil C₁₋₈)₂-amino-carbonilo, alquil C₁₋₈-carbonil-amino, alquil C₁₋₈-carbonil-amino-alquilo C₁₋₈, amino-alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, (alquil C₁₋₈)₂-amino-alquilo C₁₋₈, amino-alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amino-alquil C₁₋₈-amino, (alquil C₁₋₈)₂-amino-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈-amino, imino-alquilo C₁₋₈, hidroxil-imino-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-imino-alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₈-sulfonilo, amino-sulfonilo, alquil C₁₋₈-amino-sulfonilo, (alquil C₁₋₈)₂-amino-sulfonilo, B(OR₈)₂, cicloalquilo C₃₋₁₄, heterociclil-arilo o heteroarilo, en donde cicloalquilo C₃₋₁₄, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con un, dos, tres o cuatro sustituyentes halo o alquilo C₁₋₈; y

R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R₉ y R₁₀ son hidrógeno; en donde la forma del compuesto se selecciona entre un ácido libre, una base libre, una sal, un éster, un hidrato, un solvato, un quelato, un clatrato, un polimorfo, un isotópologo, un estereoisómero, un racemato, un enantiómero, un diastereoisómero o un tautómero del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una forma del mismo, en donde R₁ es heteroarilo bicíclico o heterociclilo bicíclico sustituido seleccionado entre 1H-indolilo, 2H-indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-c]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 7H-purinilo o quinolinilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, o una forma del mismo, en donde R₁ es heteroarilo bicíclico sustituido seleccionado entre 1H-indolilo, 1H-benzoimidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo o imidazo[1,2-a]pirimidinilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una forma del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-4,6-diamina

- 2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5 2-(2-ciclopropil-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(trifluorometil)fenil]-2-(2,5,6-trimetil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 10 [3-(4-amino-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]pirimidin-2-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanol
 2-(2,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-etil-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-etenil-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 15 2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 20 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-cloro-2-etil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 25 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 2-(6-cloro-2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 30 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina

35 en donde la forma del compuesto se selecciona entre un ácido libre, una base libre, una sal, un éster, un hidrato, un solvato, un quelato, un clatrato, un polimorfo, un isotópologo, un estereoisómero, un racemato, un enantiómero, un diastereoisómero o un tautómero del mismo.

40 5. El compuesto o la forma del mismo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para usar en un método de inhibición de la función de Bmi-1 y reducción del nivel de Bmi-1 para tratar un cáncer mediado por Bmi-1.

6. El compuesto o la forma del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el método comprende poner en contacto una célula que tiene niveles elevados de Bmi-1 del sujeto con una cantidad del compuesto, o una forma del mismo, y en donde la célula se selecciona entre una célula cancerosa, célula tumoral, célula madre cancerosa o célula madre tumoral, determinar una cantidad eficaz del compuesto, o una forma del mismo, que inhibe la función de Bmi-1 en la célula y, posteriormente, administrar la cantidad eficaz del compuesto, o la forma del mismo, al sujeto.

7. El compuesto, o la forma del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto, o una forma del mismo, se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día.

8. El compuesto o la forma del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto o una forma del mismo se administra en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados entre agentes antineoplásicos, agentes antiproliferativos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunomoduladores, agentes antiangiogénicos, agentes antiinflamatorios, agentes alquilantes, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, analgésicos, antagonistas de leucotrienos, agonistas P2, agentes anticolinérgicos, agentes hormonales, agentes biológicos, agentes de unión a tubulina, glucocorticoides, agentes corticosteroides, agentes antibacterianos, antihistamínicos, agentes contra la malaria, agentes antivíricos y antibióticos; y opcionalmente, con radioterapia.

9. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de un cáncer mediado por Bmi-1 que comprende una cantidad eficaz del compuesto o una forma del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 10. El compuesto o la forma del mismo de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-bromo-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5 2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 10 2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-etil-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 15 2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-(3-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-clorofenil)-2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 2-(5,7-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 20 N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-clorofenil)-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina.

11. El compuesto o la forma del mismo de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 25 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 30 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 35 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 2-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 40 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina.

12. El compuesto o la forma del mismo de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 45 2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 50 2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 55 2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-clorofenil)-2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 60 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina.

13. El compuesto o la forma del mismo de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 65 5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5 5-cloro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5-cloro-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5-cloro-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-metil-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 10 5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-bromofenil)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-clorofenil)-2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 15 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-clorofenil)-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina.

14. El compuesto o la forma del mismo de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 25 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(difluorometil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(metilsulfanil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-[2-(1-metilciclopropil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 30 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-[2-(1-metilciclopropil)-1H-benzimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina
 2-[2-(metoximetil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-[2-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-[2-(difluorometil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 35 2-(2-ciclopropil-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 2-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
 40 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]-2-(2,6,8-trimetilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimetilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimetilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
 45 5-fluoro-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-[6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 [3-(4-amino-6-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-5-fluoropirimidin-2-il)-5-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-2-il]metanol
 50 2-[2-(metilsulfanil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-(2-etil-5-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 2-(2-etil-5-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-etil-5-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 55 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(3-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 4-[[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]benzonitrilo
 metil 4-[[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]benzoato
 5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(3-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-N-(3-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 60 2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(dimetilamino)fenil]-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 65 4-[[6-amino-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]benzonitrilo
 N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

- 4-[[6-amino-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)]pirimidin-4-il]amino}benzonitrilo
 2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-nitrofenil)pirimidin-4,6-diamina
 2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 2-(5,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 5 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzimidazol-1-il]pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-[2-(metoximetil)-1H-benzimidazol-1-il]-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 10 1-(4-amino-5-fluoro-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo
 1-(4-amino-6-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo
 1-(4-amino-5-fluoro-6-[[4-metilfenil]amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo
 1-(4-amino-5-fluoro-6-[[4-metoxifenil]amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo
 15 1-(4-amino-6-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo
 1-(4-amino-5-fluoro-6-[[4-metilfenil]amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo
 1-(4-amino-5-fluoro-6-[[4-metoxifenil]amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo
 1-(4-amino-5-fluoro-6-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo
 1-(4-amino-6-[[4-clorofenil]amino]-5-fluoropirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo
 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 20 5-fluoro-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(2-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
 25 2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 2-(4,6-difluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(2-metil-5-nitro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-4,6-diamina
 30 N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(6-metoxi-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 35 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(2-metil-5-nitro-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-N-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-5-nitro-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-amino-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-amino-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 40 2-(6-amino-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 45 2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 N-[4-(dimetilamino)fenil]-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(3-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 50 2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-etil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-4,6-diamina
 2-(2-ciclopropil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metilfenil)pirimidin-4,6-diamina
 5-fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-(4-metoxifenil)pirimidin-4,6-diamina
 55 2-(6-amino-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-5-fluoro-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina.

15. El compuesto o la forma del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto es 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina o una forma del mismo.

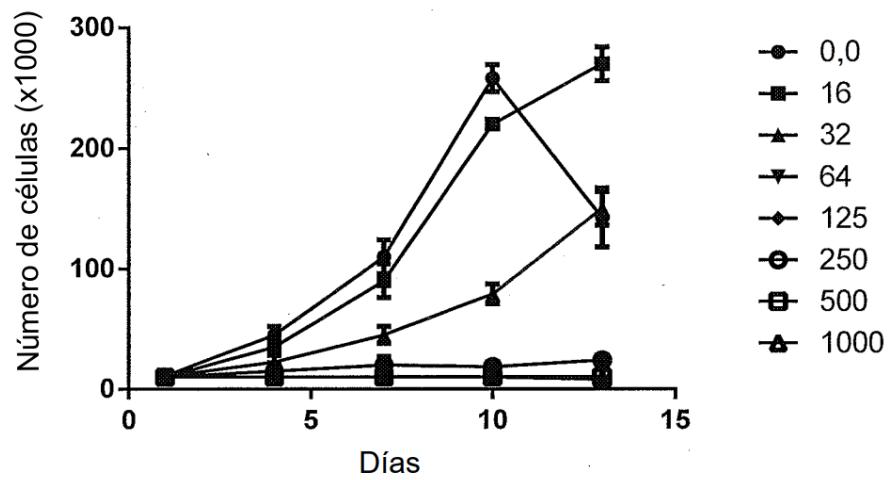


Figura 1

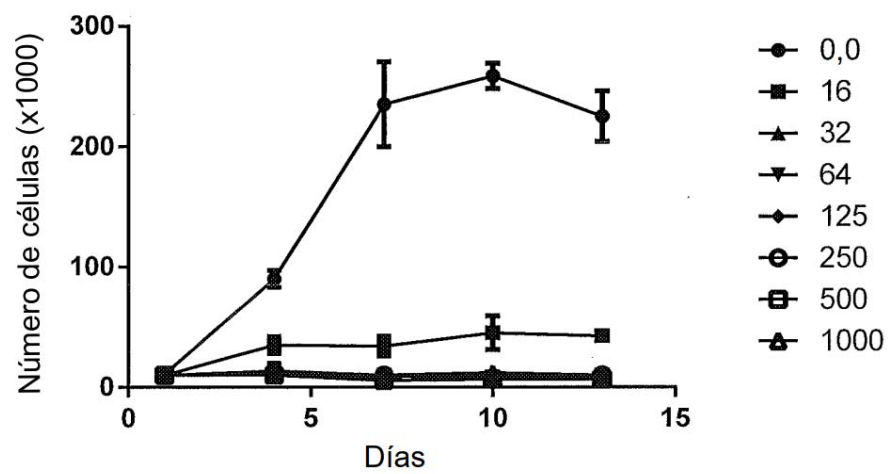


Figura 2

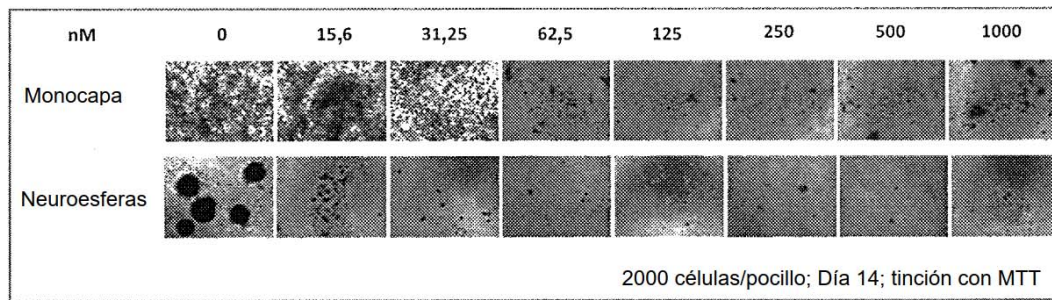


Figura 3

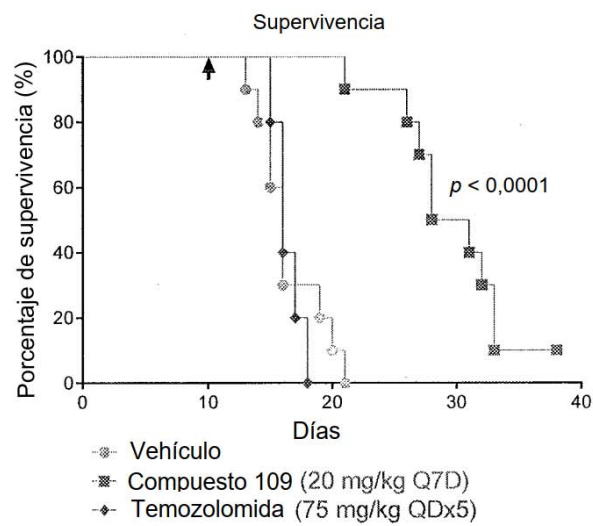


Figura 4