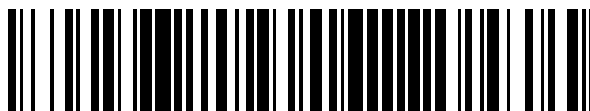


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 177**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 239/32 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2013 PCT/US2013/026446**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13123401**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2013 E 13706396 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2836486**

54 Título: **Diaminopirimidinas útiles como inhibidores del virus respiratorio sincitial (VRS) humano**

30 Prioridad:

17.02.2012 US 201261600374 P

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

19.02.2018

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**DEKHTYAR, TATYANA;
GOMTSYAN, ARTHUR;
MOLLA, M-AKHTERUZZAMAN;
VASUDEVAN, ANIL;
NG, TERESA (IOK CHAN) y
CHAFEEV, MIKHAIL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 655 177 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

Diaminopirimidinas útiles como inhibidores del virus respiratorio sincitial (VRS) humano

5 Campo técnico

Esta divulgación se refiere a: (a) compuestos y sales de los mismos que, *inter alia*, son útiles para inhibir la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) humano y/o su replicación; (b) intermedios útiles para la preparación de dichos compuestos y sales; (c) composiciones que comprenden dichos compuestos y sales; (d) métodos para preparar dichos intermedios, compuestos, sales y composiciones; (e) métodos de uso de dichos compuestos, sales y composiciones; y (f) kits que comprenden dichos compuestos, sales y composiciones.

Antecedentes

15 El virus respiratorio sincitial (VRS) humano es un pneumovirus de la familia *Paramyxoviridae*. Es un virus de ARN de hebra negativa, no segmentado, con envuelta. Su genoma de 15,2 kb se ha secuenciado completamente y contiene 10 ARNm que codifican 11 proteínas distintas. El VRS tiene tres proteínas superficiales transmembrana (F, G, SH) esenciales para la adhesión y la entrada, dos proteínas no estructurales (NS1, NS2), una proteína de matriz (M), una proteína de nucleocápsida (N) que encapsida el genoma de ARN vírico, una fosfoproteína (P) y una ARN polimerasa (L). Además, el ARNm M2 de VRS codifican ambas proteínas M2-1 y M2-2.

25 El VRS es la causa principal de infecciones graves de las vías respiratorias bajas en bebés y niños pequeños. La mayoría de los bebés y niños infectados padece síntomas leves, pero un 25-40% de ellos desarrollan signos de las vías respiratorias bajas indicativos de una bronquiolitis vírica o neumonía. Una infección grave de las vías respiratorias bajas por VRS puede dar lugar a consecuencias de diferente gravedad, que varían de riesgo aumentado de desarrollar asma en la infancia hasta muerte. Después de una infección por VRS, la inmunidad es incompleta y pueden producirse nuevas infecciones a lo largo de toda la vida. Se estima que el VRS causa aproximadamente 60 millones de infecciones y 160 000 muertes en todo el mundo cada año. La infección por VRS provoca hasta 125 000 hospitalizaciones de bebés anualmente en los Estados Unidos, que es equivalente a aproximadamente un 0,1-0,2% de la admisión hospitalaria de bebés de este grupo de edad. Los bebés con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS son los nacidos prematuros, y aquellos con displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita o inmunodeficiencia. Las tasas de admisión hospitalaria con estas afecciones varían entre un 5% y un 30%. La tasa de mortalidad entre los niños admitidos en hospitales es de aproximadamente un 3% para aquellos con cardiopatías y enfermedades pulmonares y de hasta un 1% para aquellos sin estos factores de riesgo.

35 La infección por VRS también es una causa significativa de morbilidad en las poblaciones ancianas e inmunocomprometidas. En los ancianos hospitalizados, la mortalidad puede ser tan elevada como de un 10-20%, y en los pacientes gravemente inmunocomprometidos con neumonía por VRS, la tasa es de aproximadamente un 50%.

40 La epidemia por VRS se produce cada invierno en climas templados. Hay dos grupos (también mencionados como subgrupos) de VRS, A y B. Ambos grupos A y B pueden cocircular dentro de una epidemia, pero su proporción relativa puede variar de un año a otro. El grupo epidémico predominante también puede cambiar en diferentes años, teniendo el grupo A una incidencia algo mayor de ser el grupo predominante. La homología de secuencias entre los dos grupos varía en las diferentes proteínas víricas. Por ejemplo, las proteínas F y N están muy conservadas con un 91% y un 96% de identidad de aminoácidos entre los dos grupos, respectivamente. La secuencia de la proteína G, por otro lado, es significativamente diferente entre los dos grupos, siendo la identidad de aminoácidos únicamente de un 53%. Existen datos contradictorios respecto a las diferencias de virulencia entre los dos grupos de VRS. Algunos estudios no encontraron diferencias en la gravedad clínica de la enfermedad causada por los dos grupos, mientras que otros informaron de que el grupo A parecía estar asociado con enfermedad más grave.

50 Actualmente, no existe una vacuna aprobada clínicamente o tratamiento antivírico eficaz para el VRS. Los intentos por desarrollar una vacuna segura y eficaz contra VRS no han sido satisfactorios hasta ahora debido a los retos asociados con el tratamiento de sujetos en riesgo (incluyendo bebés, los ancianos y los inmunocomprometidos) que habitualmente tienen baja tolerancia a los efectos secundarios de una vacuna y que tienden a generar respuestas inmunitarias reducidas debido a sus sistemas inmunitarios inmaduros o más débiles.

55 Se ha usado ribavirina para tratar infecciones por VRS, pero requiere una administración prolongada por aerosol, y existen dudas en cuanto a su seguridad y su eficacia en el tratamiento de infecciones por VRS. Además, la ribavirina está asociada con efectos secundarios indeseados tales como anemia, fatiga, irritabilidad, erupción cutánea, congestión nasal, sinusitis, tos e incluso defectos congénitos.

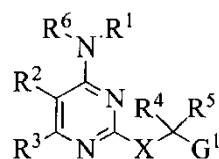
60 Palivizumab/Synagis® es un anticuerpo monoclonal murino humanizado dirigido contra la proteína F de VRS que se ha usado como inmunoprolifaxis pasiva para prevenir la propagación del virus a las vías respiratorias bajas. Aunque palivizumab se ha usado satisfactoriamente para reducir la frecuencia de las hospitalizaciones por infección por VRS en poblaciones de alto riesgo, el anticuerpo se ha aprobado únicamente para uso profiláctico en bebés que están en riesgo de desarrollar síntomas graves de infección por VRS, tales como los nacidos prematuros y/o con cardiopatía

o enfermedad pulmonar congénita.

Por lo tanto, existe una importante necesidad de compuestos para la prevención y tratamiento de infección por VRS y de tratamientos que se pueda ampliar de forma segura y eficaz a adultos y niños en riesgo con infecciones agudas por VRS. Puede hacerse referencia a: documentos US2004/002496; US2004/009974; US2004/009981; US2003/225073; GB810846; WO2005/058869 y Nikitenko et al. "Bioorg. & Med. Chem. Lett.", 2005, 15(2), páginas 427-430.

Sumario

La presente invención proporciona un compuesto que tiene fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

donde:

R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, fenilo, arilo bicíclico, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₁-C₈, el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, el heterociclilo y el heterociclilo de heterociclil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₇-C₁₀, alquinilo-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquinilo-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)OCR^{b1}, -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-(CO)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})CR^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo, el arilo bicíclico, el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆, el heteroarilo monocíclico y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)CR^b, -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b);

R² es metilo o etilo;

R³ es metilo o etilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

G¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el fenilo o heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)CCO(O)R^f, -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f);

X se selecciona de O o NR^g;

R^a, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;

R^{a1}, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₁-C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;

R^b es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;

R^{b1} es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;

R^e, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;

R^f es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;

R⁹ es hidrógeno o alquilo-C₁;

L¹, cada vez que aparece, es independientemente alquileo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₁-C₈, donde L¹ está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno o 1 o 2 hidroxilo;

5 L^{1a}, cada vez que aparece, es independientemente alquileo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₁-C₈, donde L^{1a} está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno o 1 o 2 hidroxilo; y

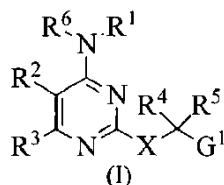
L³, cada vez que aparece, es independientemente alquileo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde L³ está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno.

10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; uno o más excipientes; y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15 La presente invención también proporciona uno o más compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en un método para inhibir la replicación de un virus VRS. En una realización, el virus VRS es de un mutante de un virus VRS.

20 La presente invención también proporciona uno o más compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de una infección por VRS. En una realización, el virus VRS es de un mutante de un virus VRS.

En este documento se divulgan compuestos de fórmula (I), y métodos de preparación de dichos compuestos,



25

donde:

30 R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, fenilo, arilo bicíclico, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈, el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo y heterociclilo de heterociclil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilo-C₁-C₃-O-H, -alquilo-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilo-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilo-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo, el arilo bicíclico, el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆, el heteroarilo monocíclico y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b, y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b);

R² es metilo o etilo;

R³ es metilo o etilo;

50 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

55 G¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el fenilo o heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f);

X se selecciona de O, S, NR⁹ o C(R^{h1}Rⁱ);

60 R^a, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-

C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;

R^{a1}, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;

R^b es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;

R^{b1} es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;

R^e, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;

R^f es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;

R^g es hidrógeno o alquilo-C₁-C₆.

R^h y Rⁱ son independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;

L¹, cada vez que aparece, es independientemente alquileo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde L¹ está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno o 1 o 2 hidroxil;

L^{1a}, cada vez que aparece, es independientemente alquileo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde L^{1a} está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno o 1 o 2 hidroxil; y

L³, cada vez que aparece, es independientemente alquileo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde L³ está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno.

Esta divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento o sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Esta divulgación también se refiere a composiciones (incluyendo composiciones farmacéuticas) que comprenden uno o más de los compuestos divulgados y/o sales y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Esta divulgación también se refiere a kits que comprenden uno o más de los compuestos divulgados y/o sales y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Esta divulgación también se refiere a métodos de uso de los compuestos, sales, composiciones y/o kits para, por ejemplo, inhibir la replicación de un virus de ARN (incluyendo VRS).

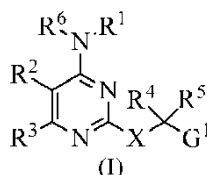
Esta divulgación también se refiere a un uso de uno o más de los compuestos divulgados y/o sales para preparar un medicamento. El medicamento opcionalmente puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el medicamento es útil para tratar una infección por VRS.

Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, sales, solvatos o sales de los solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, y métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos por la administración de los compuestos o composiciones de los mismos, se describen adicionalmente en este documento. Estos y otros objetivos se describen además en los siguientes párrafos. Estos objetivos no deben considerarse limitantes del alcance de la divulgación.

Descripción detallada

Esta descripción detallada está destinada únicamente a informar a los expertos en la materia de las realizaciones divulgadas, sus principios y su aplicación práctica de modo que los expertos en la materia puedan adaptar y aplicar las realizaciones en sus numerosas formas, que pueden ser las más adecuadas para las necesidades de los usos particulares. Esta descripción y sus ejemplos específicos están destinados a fines de ilustración únicamente. Esta divulgación, por lo tanto, no está limitada a las realizaciones descritas en esta solicitud de patente, y pueden modificarse de forma variada.

La presente divulgación describe compuestos de fórmula (I) y métodos para preparar dichos compuestos,



donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, G¹ y X son como se definen en este documento. También se divulgan composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos usando dichos compuestos y composiciones.

En diversas realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden contener variables que aparece

más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto descrito o cualquier otra fórmula de este documento. La definición de una variable cada vez que aparece es independiente de su definición en otra vez que aparezca. Además, son permisibles combinaciones de variables únicamente si dichas combinaciones producen compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse de una mezcla de reacción.

5

Definiciones

El término "alqueno" significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueno-C₂-C₁₀" significa un grupo alqueno que contiene 2-10 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alqueno incluyen buta-2,3-dieno, eteno, 2-propeno, 2-metil-2-propeno, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

10

El término "alqueno" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. "Alqueno-C₂-C₆" significa un grupo alqueno que contiene 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, aunque sin limitación, -C(=CH₂)-, -CH=CH- y -CH₂CH=CH-.

15

El término "alquilo", como se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada. Por ejemplo "alquilo-C₁-C₁₀" significa un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo "alquilo-C₁-C₃" significa un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.

20

El término "alquilo" significa un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificada. Los ejemplos de alquilo incluyen, aunque sin limitación, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

25

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "alquilo-C₂-C₁₀" significa un grupo alquilo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, aunque sin limitación, acetileno, 1-propino, 2-propino, 3-butenilo, 2-penteno y 1-butenilo.

30

El término "arilo", como se usa en este documento, significa fenilo o un arilo bicíclico. Por ejemplo, "arilo-C₆-C₁₀" se refiere a un grupo arilo que puede tener de seis a diez átomos de carbono. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo condensado a un cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. Los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos, y el arilo bicíclico está unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible contenido dentro del sistema anular bicíclico.

35

El término "arilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

40

El término "ciano" significa -CN, que también puede representarse como -C≡N.

45

El término "cicloalqueno" o "cicloalqueno", como se usa en este documento, significa un sistema anular de hidrocarburo monocíclico o bicíclico. El cicloalqueno monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas anulares de cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas anulares de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces y los sistemas anulares de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. Los ejemplos representativos de grupos cicloalqueno monocíclico incluyen, aunque sin limitación, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno. El cicloalqueno bicíclico es un cicloalqueno monocíclico condensado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalqueno monocíclico condensado a un grupo cicloalqueno monocíclico. El anillo cicloalqueno monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes alquilo, cada uno de los cuales consiste en uno, dos o tres átomos de carbono, cada uno uniendo dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno bicíclico incluyen, aunque sin limitación, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidropentaleno. El cicloalqueno monocíclico y bicíclico puede estar unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro de los sistemas anulares, y puede estar sin sustituir o sustituido.

50

55

El término "cicloalquilo" o "cicloalcano", como se usa en este documento, significa un cicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico condensado a un anillo cicloalquilo monocíclico. Los cicloalquilos tricíclicos se ejemplifican por un cicloalquilo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico. El anillo cicloalquilo monocíclico o bicíclico puede

60

65

contener uno o dos puentes alquileo, cada uno de los cuales consiste en uno, dos o tres átomos de carbono, cada uno uniendo dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos no limitantes de dichos sistemas anulares de cicloalquilo unidos por puente incluyen biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos pueden estar sin sustituir o sustituidos, y están unidos al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del sistema anular.

El término "cicloalquilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en este documento, significa Cl, Br, I o F.

El término "haloalquilo", como se usa en este documento, significa un grupo alquilo, como se define en este documento, en que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están remplazados por halógeno. El término "haloalquilo-C₁-C₁₀" significa un grupo alquilo-C₁-C₁₀, como se define en este documento, en que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están remplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, aunque sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo (tal como, aunque sin limitación, 4,4,4-trifluorobutilo) y trifluoropropilo (tal como, aunque sin limitación a ello, 3,3,3-trifluoropropilo).

El término "haloalqueno", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alqueno, como se define en este documento, sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "haloalquino", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquino, como se define en este documento, sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en este documento, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete o u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos no limitantes de heterociclos monocíclicos incluyen azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetano, piperazinilo, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo (incluyendo, aunque sin limitación a ello, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo), tetrahidrofurano (incluyendo, aunque sin limitación a ello, tetrahidrofuran-3-ilo), tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopirano y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de heterociclos bicíclicos incluyen benzopirano, benzotiopirano, 2,3-dihydrobenzofurano, 2,3-dihydrobenzotieno, benzo[d][1,3]dioxolilo, cromano y 2,3-dihydro-1H-indolilo. Los heterociclos tricíclicos se ejemplifican por un heterociclo bicíclico condensado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado a un heterociclo monocíclico. Los heterociclos monocíclicos y bicíclicos pueden contener un puente alqueno de dos, tres o cuatro átomos de carbono, o uno o dos puentes alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos, donde cada puente une dos átomos no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos no limitantes de dichos heterociclos unidos por puente incluyen octahidro-2,5-epoxipentaleno, azabiciclo[2.2.1]heptilo (incluyendo 2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo), hexahidro-2H-2,5-metanociclopenta[b]furano, hexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furano, aza-adamantano (1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano) y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano). Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos pueden estar sin sustituir o sustituidos, y están conectados al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterociclo puede estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente. El término "N-heterociclilo" se refiere a un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno unido al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno.

El término "heterociclalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "heteroarilo", como se usa en este documento, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo

bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado de O o S; o uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o uno de azufre. El anillo de seis miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, aunque sin limitación, furanilo (incluyendo, aunque sin limitación a ello, furan-2-ilo), imidazolilo (incluyendo, aunque sin limitación a ello, 1*H*-imidazol-1-ilo), isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo (por ejemplo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo (incluyendo, aunque sin limitación a ello, tien-2-ilo, tien-3-ilo), triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico condensado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado a un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo bicíclico incluyen benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, furo[3,2-*c*]piridazinilo, furo[3,2-*d*]pirimidinilo, furo[2,3-*b*]pirazinilo, furo[2,3-*c*]piridazinilo, furo[2,3-*d*]pirimidinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, furo[2,3-*c*]piridinilo, furo[2,3-*b*]piridina, imidazo[2,1-*b*]oxazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolilo, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolilo, imidazo[1,2-*d*][1,2,4]tiadiazolilo, imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*c*]pirimidinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclico y bicíclico pueden estar sustituidos o sin sustituir y están conectados al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los sistemas anulares.

El término "heteroarilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heteroarilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "heteroátomo", como se usa en este documento, significa un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "hidroxilo" o "hidroxi" significa un grupo -OH.

La expresión "heteroarilalquilo monocíclico", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "oxo", como se usa en este documento, significa un grupo =O.

El término "fenilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo fenilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

En algunos casos, la cantidad de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo o cicloalquilo) se indica por el prefijo "C_x-C_y", donde x es la cantidad mínima e y es la cantidad máxima de átomos de carbono en el sustituyente. Por tanto, por ejemplo, "alquilo-C₁-C₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para ilustrarlo adicionalmente, cicloalquilo-C₃-C₆ significa un anillo hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.

Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono o nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Por tanto, por ejemplo, hidrógeno, halógeno y ciano no entran dentro de esta definición. Además, un átomo de azufre en un heterociclilo que contiene dicho átomo es sustituible con uno o dos sustituyentes oxo.

Si un sustituyente se describe como "sustituido", un radical que no es hidrógeno está en el lugar del radical hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Por tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en que al menos un radical que no es hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrarlo, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Debe reconocerse que, si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical que no es hidrógeno puede ser idéntico o diferente (salvo que se indique otra cosa).

Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con hasta una cantidad particular de radicales que no son hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta esa cantidad particular de radicales que no son hidrógeno o con hasta la cantidad máxima de posiciones sustituible en el sustituyente, lo que sea menor. Por tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales que no son hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con hasta únicamente tantos radicales que no son hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrarlo, tetrazolilo (que tiene únicamente una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical que no es hidrógeno. Para ilustrarlo adicionalmente, si un nitrógeno de amino se describe como opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales que no

son hidrógeno, entonces un nitrógeno de amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, mientras que un nitrógeno de amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta únicamente 1 radical que no es hidrógeno.

5 Esta solicitud de patente usa los términos "sustituyente" y "radical" de forma intercambiable.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquilo en que al menos un radical hidrógeno está remplazado por un radical halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen
10 clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Debe reconocerse que, si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, esos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (salvo que se indique otra cosa).

El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que está unido el prefijo está remplazado por radicales halógeno seleccionados independientemente, es decir, cada radical hidrógeno en el sustituyente está remplazado con un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo típicamente identificará el radical halógeno. Por tanto, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con un radical flúor. Para ilustrarlo, el término
15 "perfluoroalquilo" significa un sustituyente alquilo donde hay un radical flúor en el lugar de cada radical hidrógeno.

Un prefijo unido a un sustituyente de múltiples componentes tiene aplicación solamente al primer componente. Para ilustrarlo, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Por tanto, el prefijo C₁-C₆ en alquil-C₁-C₆-cicloalquilo significa que el componente alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C₁-C₆ no describe el componente cicloalquilo. Para ilustrarlo adicionalmente, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que únicamente el componente alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si la sustitución de halógeno puede producirse como alternativa o adicionalmente en el componente alquilo, el sustituyente se describiría, en su lugar, como "alcoxialquilo sustituido con halógeno" en lugar de "haloalcoxialquilo". Y finalmente, si la sustitución de halógeno se puede producir únicamente en el componente alquilo, el sustituyente se describiría, en su lugar, como "alcoxihaloalquilo".
25

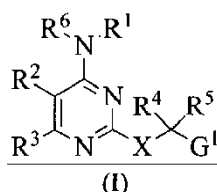
Si los sustituyentes se describen como "independientemente seleccionados" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente de los otros. Cada sustituyente, por lo tanto, puede ser idéntico a o diferente del otro u otros sustituyentes.
30

35 Cuando se usan palabras para describir un sustituyente, el componente descrito más a la derecha del sustituyente es el componente que tiene la valencia libre.

Cuando se usa una fórmula química para describir un sustituyente, la raya en el lado izquierdo de la fórmula indica la parte del sustituyente que tiene la valencia libre.
40

Cuando se usa una fórmula química para describir un elemento de unión entre dos elementos diferentes de una estructura química representada, la raya más a la izquierda del sustituyente indica la parte del sustituyente que está unida al elemento de la izquierda en la estructura representada. La raya más a la derecha, por otro lado, indica la parte del sustituyente que está unida al elemento de la derecha en la estructura representada. Para ilustrarlo, si la estructura química representada es W-L-Y y L se describe como -C(O)-N(H)-, entonces la fórmula química sería W-C(O)-N(H)-Y.
45

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
50



donde:

55 R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₁-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, fenilo, arilo bicíclico, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquil-C₃-C₈, el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo y heterociclilo de heterociclil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alquenilo-C₂-C₁₀, alquinilo-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalquenilo-C₂-C₁₀, haloalquinilo-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxí, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -
60

- alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OSCO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -SCO₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), donde el fenilo, el arilo bicíclico, el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆, el heteroarilo monocíclico y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b);
- R² es metilo o etilo
- R³ es metilo o etilo;
- R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;
- G¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el fenilo o heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)CO)R^f, -CON(R^e)(R^f), -CCO)R^f, -OCCO)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f);
- X se selecciona de O o NR^g;
- R^a, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;
- R^{a1}, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;
- R^b es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;
- R^{b1} es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;
- R^e, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;
- R^f es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;
- R^g es hidrógeno o alquilo-C₁;
- L¹, cada vez que aparece, es independientemente alquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₁-C₈, donde L¹ está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno o 1 o 2 hidroxil;
- L^{1a}, cada vez que aparece, es independientemente alquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₁-C₈, donde L^{1a} está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno o 1 o 2 hidroxil, y
- L³, cada vez que aparece, es independientemente alquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde L³ está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno.
- En ciertas realizaciones de la presente invención, X es O y opcionalmente R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₁-C₈, cicloalquil-C₁-C₈, alquilo-C₁-C₆, fenilo, arilo bicíclico, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₁-C₈, el cicloalquilo-C₁-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈, alquilo-C₁-C₆, heterociclilo y heterocicliil, de heterocicliil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₇-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxil, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})CCO)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)OC(R^{b1}); donde el fenilo, el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆, el heteroarilo monocíclico y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SjO₂NCR^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b).
- En ciertas realizaciones, X es NR^g y opcionalmente R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₁-C₈,

5 cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, fenilo, arilo bicíclico, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈, el cicloalquilo-C₁-C₆ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo y heterociclilo de heterociclil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})SCO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo, el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆, el heteroarilo monocíclico y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b).

20 En ciertas realizaciones, X es NR^g y R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈ o heterociclilo, donde el cicloalquilo-C₁-C₆ y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}).

30 En ciertas realizaciones, X es NR^g y R¹ es fenilo, arilo bicíclico o heteroarilo monocíclico; donde el fenilo, el fenilo y el heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b).

40 En ciertas realizaciones, X es NR^g y R¹ es cicloalquilo-C₁-C₆, alquilo-C₁-C₆, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclil-alquilo-C₁-C₆ o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆ y heterociclilo, de heterociclil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆ y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b).

50 En ciertas realizaciones, R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclobutilo, norbornilo, indanilo, benzodioxolilo, piridinilo, pirazolilo, morfolinilo, tiadiazolilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo e isoxazolilo.

60 En ciertas realizaciones, R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y ciclohexilo.

En ciertas realizaciones, G¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo.

65 En ciertas realizaciones, G¹ se selecciona del grupo que consiste en fenol y piridinilo.

En ciertas realizaciones, R¹ es ciclohexilo y G¹ es piridinilo.

En ciertas realizaciones, R¹ es fenilo y G¹ es piridinilo.

5 En ciertas realizaciones, R¹ es un ciclohexilo opcionalmente sustituido; R² y R³ son cada uno metilo; R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno; X es NR⁹, donde R⁹ es hidrógeno; y G¹ es un piridinilo opcionalmente sustituido.

10 En ciertas realizaciones, R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido; R² y R³ son cada uno metilo; R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno; X es NR⁹, donde R⁹ es hidrógeno y G¹ es un piridinilo opcionalmente sustituido.

El compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 15 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N²-bencil-N⁴-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(piridin-3-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 2-({[4-(ciclohexilamino)-5,6-dimetilpirimidin-2-il]amino}metil)-6-metilpiridin-3-ol;
 N⁴-ciclohexil-N²-(4-metoxibencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 20 N⁴-ciclohexil-N²-(4-fluorobencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-(4-isopropilbencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-(3-fluorobencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 25 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(1*H*-pirazol-5-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(1*R*)-1-feniletil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-5,6-dimetil-N²-[(1*S*)-1-feniletil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-[(4-metoxipiridin-2-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 30 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(6-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N²-[(4-*terc*-butilpiridin-2-il)metil]-N⁴-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(2-tienilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 35 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-diamina:

 N⁴-ciclohexil-N²-(3-metoxibencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(3-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N²-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-N⁴-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 40 N⁴-(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetil[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)-N⁴-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)-N⁴-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 45 N⁴(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 3-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentanol;
 5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)-N⁴-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il)-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
cis-4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)aminolpirimidin-4-il]amino)-1-metilciclohexanol;
 50 *trans*-4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)-1-metilciclohexanol;
 N⁴-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil-N⁴-(2-metilciclohexil)-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(2,3-dimetilciclohexil)-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)aminolpirimidin-4-il]amino)ciclohexanol;
 55 [(1*R*,2*S*)-2-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)aminolpirimidin-4-il]amino)ciclohexil}]metanol;
 N⁴-(cicloheptilmetil)-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-cicloheptil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclobutil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 60 5,6-dimetil-N⁴-(pentan-3-il)-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(2-fluorofenil)-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetilfenil-N⁴-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 65 5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)-N⁴-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)-N⁴-[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2,4-diamina;

- N^4 -(2,6-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3,4-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,5-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -clorofenil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^4 -(4-metilfenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3,5-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3-clorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2-clorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^4 -(2-metilfenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,6-dimetilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^4 -(3-metilfenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(5-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2-fluoro-6-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4,5-difluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^4 -metil-1*H*-pirazol-5-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -ciclohexil- N^4 ,5,6-trimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3,3-difluorociclohexil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 $trans$ -4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il)amino)ciclohexanol;
 N^4 -(3,3-difluorociclohexil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^4 -metilpiperidin-4-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 5,6-dimetil- N^4 -(piperidin-4-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,6-diisopropifenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 3-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il)amino)ciclohexanol;
 N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil[N^2 -[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -[1-(piridin-2-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,4-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5-etil- N^4 -(4-fluorofenil)-6-metil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4,4-difluorociclohexil)- N^2 -[(4-etilpiridin-2-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -(tetrahidrofuran-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(ciclohexilmetil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^4 -(piridin-3-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -(1,3,4-tiadiazol-2-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^4 -(1,2-oxazol-3-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^4 -(5-metil-1,2-oxazol-3-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina; y
 N^4 -(4-fluorobencil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; uno o más excipientes; y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención también proporciona uno o más compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso en un método para inhibir la replicación de un virus VRS. En una realización, el virus VRS es de un mutante de un virus VRS.

La presente invención también proporciona o más compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de una infección por VRS. En una realización, el virus VRS es de un mutante de un virus VRS.

Los compuestos de la presente divulgación son como se describen en este documento.

Los valores particulares de los grupos variable en los compuestos de fórmula (I) de la presente divulgación son los siguientes. Dichos valores pueden usarse, cuando sea apropiado, con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidos en este documento.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R^1 es alquilo- C_1 - C_6 , haloalquilo- C_1 - C_6 , cicloalquilo- C_3 - C_8 ,

S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde L^{1a}, R^{a1} y R^{b1} son como se describen en este documento.

5 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es cicloalquilo-C₃-C₈ seleccionado del grupo que consiste en ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y norbornilo; donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-
10 alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde L^{1a}, R^{a1} y R^{b1} son como se describen en este documento.

20 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es cicloalquilo-C₃-C₈ seleccionado del grupo que consiste en ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y norbornilo; donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, hidroximetilo, metilo y trifluorometilo.

25 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en tetrahidro-2H-pirano-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-cromeno-4-ilo, tetrahidrotiofeno-3-ilo y piperidino-4-ilo; donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-
30 alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde L^{1a}, R^{a1} y R^{b1} son como se describen en este documento.

35 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en tetrahidro-2H-pirano-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-cromeno-4-ilo, tetrahidrotiofeno-3-ilo y piperidino-4-ilo; donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, metilo y -C(O)O-alquilo-C₁-C₆.

40 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es fenilo, arilo bicíclico o heteroarilo monocíclico; donde el fenilo, el arilo bicíclico y el heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b); donde L¹, R^a y R^b son como se describen en este documento.

50 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es fenilo; donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b); donde L¹, R^a y R^b son como se describen en este documento.

60 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es fenilo; donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b; donde R^b es como se describe en el sumario.

65 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es arilo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo y 2,3-dihidro-1H-indeno-2-ilo; donde el arilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -

L^1 -CO₂H, L^1 -CO₂R^b, L^1 -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, L^1 -S-R^b, L^1 -S(O)₂R^b, L^1 -S(O)R^b, L^1 -SO₂N(R^a)(R^b), L^1 -N(R^a)(R^b), L^1 -N(R^b)S(O)₂R^b y L^1 -N(R^b)C(O)O(R^b); donde L¹, R^a y R^b son como se describen en este documento.

5 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es arilo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo y 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo.

10 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es heteroarilo monocíclico; donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b); donde L¹, R^a y R^b son como se describen en este documento.

15 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es heteroarilo monocíclico; donde el heteroarilo monocíclico se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, tiadiazolilo e isoxazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 metilos.

20 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclicil-alquilo-C₁-C₆ o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆ y heterociclicil de heterociclicil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alquenilo-C₂-C₁₀, alquinilo-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalquenilo-C₂-C₁₀, haloalquinilo-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆ y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b); donde L¹, L^{1a}, R^a, R^{a1}, R^b y R^{b1} son como se describen en este documento.

35 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆ o heterociclicil-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆ y heterociclicil de heterociclicil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alquenilo-C₂-C₁₀, alquinilo-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalquenilo-C₂-C₁₀, haloalquinilo-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde L^{1a}, R^{a1} y R^{b1} son como se describen en este documento.

50 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆ o heterociclicil-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆ y heterociclicil-alquilo-C₁-C₆ se seleccionan del grupo que consiste en ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y tetrahidrofuranoilmetilo.

55 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es fenil-alquilo-C₁-C₆ o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆ y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b); donde L¹, R^a y R^b son como se describen en este documento.

60 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es fenil-alquilo-C₁-C₆; donde el fenil-alquilo-C₁-C₆ es bencilo; donde el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo-C₁-C₆.

65 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R² es metilo o etilo.

- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R² es metilo.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R² es etilo.
- 5 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R³ es metilo o etilo.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R³ es metilo.
- 10 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R³ es etilo.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R² es metilo y R³ es metilo.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R² es metilo y R³ es etilo.
- 15 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R² es etilo y R³ es metilo.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R² es etilo y R³ es etilo.
- 20 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno.
- 25 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R⁴ es hidrógeno y R⁵ se selecciona de alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆.
- 30 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R⁶ es hidrógeno.
- 35 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R⁶ es alquilo-C₁-C₆.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R⁶ es haloalquilo-C₁-C₆.
- 40 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, G¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el fenilo o heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f); donde L³, R^e y R^f son como se describen en este documento.
- 45 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, G¹ es fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f); donde L³, R^e y R^f son como se describen en este documento.
- 50 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, G¹ es fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ u -O-R^f; donde R^f es como se describe en el sumario.
- 55 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, G¹ es heteroarilo monocíclico, donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f); donde L³, R^e y R^f son como se describen en este documento.
- 60 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, G¹ es heteroarilo monocíclico, donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f); donde L³, R^e y R^f son como se describen en este documento.
- 65

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, G¹ es heteroarilo monocíclico; donde el heteroarilo monocíclico se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo y tienilo; donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ u -O-R^f; donde R^f es como se describe en el sumario.

- 5 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, X se selecciona de O, S, NR^g o C(R^hRⁱ).
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, X es O o S.
- 10 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, X es NR^g; donde R^g es hidrógeno o alquilo-C₁-C₆.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, X es NR^g; donde R^g es hidrógeno.
- 15 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, X es NR^g; donde R^g es alquilo-C₁-C₆.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, X es C(R^hRⁱ); donde R^h y Rⁱ son independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆.
- 20 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, X es C(R^hRⁱ); donde R^h y Rⁱ son cada uno hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de la presente divulgación, X es C(R^hRⁱ); donde R^h es hidrógeno y Rⁱ es alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆.
- 25 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, X es C(R^hRⁱ); donde R^h y Rⁱ son independientemente alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆.

En un aspecto de la divulgación hay compuestos de fórmula (I), donde:

- 30 R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, fenilo, arilo bicíclico, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈, el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo y heterocicliil de heterocicliil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo, el arilo bicíclico, el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆, el heteroarilo monocíclico y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b, y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b);
- R² es metilo o etilo;
- R³ es metilo o etilo;
- 50 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;
- G¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el fenilo o heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f, and -L³-N(R^f)C(O)O(R^f); y
- X se selecciona de O o S; donde
- 60 L¹, L^{1a}, L³, R^a, R^{a1}, R^b, R^{b1}, R^e y R^f son como se describen en este documento.

En un aspecto de la divulgación hay compuestos de fórmula (I), donde:

- 65 R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, fenilo, arilo bicíclico, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈, el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo y

heterociclilo de heterocicliil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)_aR^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo, el arilo bicíclico, el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆, el heteroarilo monocíclico y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b); R² es metilo o etilo; R³ es metilo o etilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆; G¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el fenilo o heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f); y X es C(R^hRⁱ); donde L¹, L^{1a}, L³, R^a, R^{a1}, R^b, R^{b1}, R^e, R^f, R^h y Rⁱ son como se describen en este documento.

En un aspecto de la divulgación hay compuestos de fórmula (I), donde:

R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, fenilo, arilo bicíclico, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈, el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo y heterocicliil de heterocicliil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo, el arilo bicíclico, el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆, el heteroarilo monocíclico y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b); R² es metilo o etilo; R³ es metilo o etilo; R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆; G¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el fenilo o heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f; -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f); y X es NR^g; donde L¹, L^{1a}, L³, R^a, R^{a1}, R^b, R^{b1}, R^e, R^f y R^g son como se describen en este documento.

En un subgrupo particular, la presente divulgación caracteriza compuestos de fórmula (I), donde

R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈ o heterociclilo; donde el cicloalquilo-C₃-C₈ y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1});

R² es metilo o etilo;

R³ es metilo o etilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

G¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el fenilo o heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f); y

X es NR^g; donde

L^{1a}, L³, R^{a1}, R^{b1}, R^e, R^f y R^g son como se describen en este documento.

En un subgrupo particular, la presente divulgación caracteriza compuestos de fórmula (I), donde

R¹ es fenilo, arilo bicíclico o heteroarilo monocíclico; donde el fenilo, el arilo bicíclico y el heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b);

R² es metilo o etilo;

R³ es metilo o etilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

G¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el fenilo o heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f); y

X es NR^g; donde

L¹, L³, R^a, R^b, R^e, R^f y R^g son como se describen en este documento.

En otro subgrupo particular, la presente divulgación caracteriza compuestos de fórmula (I), donde

R¹ es cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclil-alquilo-C₁-C₆ o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquil-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆ y heterociclilo de heterociclil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -C₁-C₃-alquilen-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆ y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -

L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b);

R² es metilo o etilo;

R³ es metilo o etilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

G¹ es fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el fenilo o heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f); y

X es NR^g; donde

L¹, L^{1a}, L³, R^a, R^{a1}, R^b, R^{b1}, R^e, R^f y R^g son como se describen en este documento.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, ciclobutilo, norbornilo, indanilo, benzodioxolilo, piridinilo, pirazolilo, morfolinilo, tiadiazolilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo e isoxazolilo.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y ciclohexilo.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, G¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, G¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridinilo.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es ciclohexilo y G¹ es piridinilo.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es fenilo y G¹ es piridinilo.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es un ciclohexilo opcionalmente sustituido; R² y R³ son cada uno metilo; R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno; X es NR^g, donde R^g es hidrógeno; y G¹ es un piridinilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido; R² y R³ son cada uno metilo; R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno; X es NR^g, donde R^g es hidrógeno; y G¹ es un piridinilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos ejemplares de la presente divulgación incluyen, aunque sin limitación:

N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(2-metilbencil)-N²-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-cicloheptil-6-metil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-6-metil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N²-bencil-N⁴-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(piridin-3-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 2-({[4-(ciclohexilamino)-5,6-dimetilpirimidin-2-il]amino}metil)-6-metilpiridin-3-ol;
 N⁴-ciclohexil-N²-(4-metoxibencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-(4-fluorobencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-(4-isopropilbencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-(3-fluorobencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(1H-pirazol-5-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(1R)-1-feniletíl]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(1S)-1-feniletíl]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-[(4-metoxipiridin-2-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(6-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-[(4-terc-butilpiridin-2-il)metil]-N⁴-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(2-tienilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-(3-metoxibencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(3-metilpyridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;

- N^4 -[(4-cloropiridin-2-il)metil]- N^4 -ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetil- N^2 -[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
3-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentanol;
10 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
cis-4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)-1-metilciclohexanol;
trans-4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)-1-metilciclohexanol;
 N^4 -(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
15 5,6-dimetil- N^4 -(2-metilciclohexil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,3-dimetilciclohexil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
2-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)ciclohexanol;
[(1*R*,2*S*)-2-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)ciclohexil]metanol;
 N^4 -(ciclopentilmetil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
20 N^4 -cicloheptil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -ciclobutil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(pentan-3-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3-fluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
25 N^4 -(4-fluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2-fluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -fenil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
30 N^4 -(2,6-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3,4-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(piridin-2-ilmetil)- N^2 -[2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
35 N^4 -(2,5-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4-clorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(4-metilfenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3,5-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
40 N^4 -(3-clorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2-clorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(2-metilfenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,6-dimetilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(3-metilfenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
45 N^4 -(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-5,6-dimetil- N^4 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(5-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2-fluoro-6-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4,5-difluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(1-metil-1H-pirazol-5-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
50 N^4 -(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -ciclohexil- N^4 -5,6-trimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3,3-difluorociclopentil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
trans-4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)ciclohexanol;
55 N^4 -(3,3-difluorociclohexil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(1-metilpiperidin-4-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
5,6-dimetil- N^4 -(piridin-4-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,6-diisopropilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
3-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)ciclohexanol;
60 N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -[1-(piridin-2-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,4-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5-etil- N^4 -(4-fluorofenil)-6-metil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4,4-difluorociclohexil)- N^2 -[(4-etilpiridin-2-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
65 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -(tetrahidrofuran-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(ciclohexilmetil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;

5,6-dimetil- N^4 -(piridin-3-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -(1,3,4-tiadiazol-2-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^4 -(1,2-oxazol-3-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 5,6-dimetil- N^4 -(5-metil-1,2-oxazol-3-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina; o
 5 N^4 -(4-fluorobencil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina.

Isómeros

10 La presente divulgación contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, y estos se incluyen específicamente dentro del alcance de esta divulgación. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de compuestos de la presente solicitud pueden prepararse de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales o por preparación de mezclas racémicas seguida de resolución que es bien conocida para los expertos en la materia. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1)
 15 unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

20 Pueden existir isómeros geométricos en los compuestos divulgados. La presente divulgación contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos, resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno se denominan de configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se denominan de configuración *cis* o *trans*.

25 Debe apreciarse que los compuestos divulgados en este documento pueden mostrar el fenómeno de tautomería.

30 Por tanto, los dibujos de fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar únicamente una de las posibles formas tautoméricas o estereoisoméricas. Debe apreciarse que los compuestos divulgados abarcan cualquier forma tautomérica o estereoisomérica, y mezclas de las mismas, y no tienen que limitarse simplemente a una forma tautomérica o estereoisomérica cualquiera utilizada dentro de la nomenclatura de los compuestos o dibujos de las fórmulas.

Isótopos

35 La divulgación también incluye compuestos marcados de forma isotópica, que son idénticos a los compuestos divulgados, pero en los que uno o más átomos están remplazados 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 adecuados para su inclusión en los compuestos divulgados son hidrógeno, carbono, nitrógeno,
 40 oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, aunque sin limitación, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o necesidades de dosificación reducidas, e incluso pueden emplearse en algunas circunstancias. Los compuestos que incorporan isótopos emisores de positrones son útiles en la formación de imágenes médicas y
 45 estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para determinar la distribución de receptores. Los isótopos emisores de positrones adecuados que pueden incorporarse en compuestos de fórmula (I) son ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F . Los compuestos marcados de forma isotópica de la presente divulgación generalmente pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos usando un reactivo marcado de forma isotópica apropiado en lugar de un reactivo no marcado de
 50 forma isotópica.

Sales

55 Esta divulgación también se refiere, en parte, a todas las sales de los compuestos divulgados. Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades de la sal, tales como, por ejemplo, estabilidad farmacéutica potenciada en temperaturas y humedades diferentes, o una solubilidad deseada en agua u otros disolventes. Cuando una sal está destinada a su administración a un paciente (en oposición a, por ejemplo, estar en use en un contexto *in vitro*), la sal puede ser farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo en esta divulgación para indicar que el sustantivo
 60 modificado es apropiado para su uso como un producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales habitualmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. En general, estas sales típicamente pueden prepararse por medios convencionales haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiada con un compuesto divulgado.

65 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados pueden prepararse a

partir de un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido beta-hidroxi-butírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalensulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas pueden incluir sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otras sales de metales fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas pueden prepararse a partir de aminas, tales como trometamina, dietilamina, *N,N*-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C_1 - C_6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), dialquil sulfatos (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Pureza

Los compuestos divulgados (y sales de los mismos) con cualquier nivel de pureza (incluyendo puros y sustancialmente puros) están dentro del alcance de la presente divulgación. La expresión "sustancialmente puro" en referencia a un compuesto/sal/isómero, significa que la preparación/composición que contiene el compuesto/sal/isómero contiene más de aproximadamente un 85% en peso del compuesto/sal/isómero, más de aproximadamente un 90% en peso del compuesto/sal/isómero, más de aproximadamente un 95% en peso del compuesto/sal/isómero, y más de aproximadamente un 99% en peso del compuesto/sal/isómero.

Composiciones

La divulgación también se refiere, en parte, a composiciones que comprenden uno o más de los compuestos divulgados y/o sales de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una o más formas cristalinas sustancialmente en fase pura. Las composiciones pueden ser composiciones farmacéuticas.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dichos agentes terapéuticos pueden incluir, por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos usados para tratar infecciones por virus respiratorio sincitial (por ejemplo, la norma actual de tratamiento).

Los componentes de las composiciones pueden depender del método de administración, y pueden comprender uno o más medios, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales (en conjunto mencionados como "excipientes"). La formulación de fármacos se analiza en líneas generales en, por ejemplo, Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) y Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden administrarse a un paciente que lo necesita mediante una diversidad de vías, tal como oral, parenteral, sublingual, rectal, tópica o por inhalación. La administración tópica puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. La administración parenteral incluye, aunque sin limitación, inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares o intraesternales, y técnicas de infusión.

Las formas sólidas de dosificación para administración oral incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas sólidas de dosificación, los compuestos divulgados o sales normalmente se combinan con uno o más excipientes. Si se administran por vía oral, los compuestos o sales pueden mezclarse con, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, alquil ésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácido fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), y después comprimirse o encapsularse para la administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada, como puede proporcionarse en, por ejemplo, una dispersión del compuesto o sal en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes, tales como citrato de sodio, o carbonato o bicarbonato de magnesio o calcio. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con

recubrimientos entéricos.

5 Las formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables (incluyendo emulsiones tanto de grasa en agua como de agua en grasa), soluciones (incluyendo soluciones tanto acuosas como no acuosas), suspensiones (incluyendo suspensiones tanto acuosas como no acuosas), jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender, por ejemplo, agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

10 La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleosas) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes adecuados de dispersión, humectantes y/o de suspensión. Los vehículos y disolventes aceptables incluyen, por ejemplo, agua, 1,3-butanodiol, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, aceites fijos blandos (por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), dimetil acetamida, tensioactivos (por ejemplo, detergentes iónicos y no iónicos), y/o polietilenglicoles.

20 Las formulaciones para administración parenteral pueden prepararse, por ejemplo, a partir de polvos estériles o gránulos que tienen uno o más de los excipientes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral. Un compuesto o sal de la invención puede disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio y/o diversos tampones. El pH puede ajustarse, si es necesario, con un ácido, base o tampón adecuado.

25 Los supositorios para administración rectal pueden prepararse, por ejemplo, mezclando un compuesto o sal de la invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales, pero líquido a la temperatura rectal, y se fundirá, por lo tanto, en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao; mono-, di- o triglicéridos sintéticos, ácidos grasos y/o polietilenglicoles.

30 La administración tópica incluye el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis.

35 Los compuestos divulgados o composiciones farmacéuticas pueden formularse para que sean adecuados para inhalación. La composición farmacéutica puede estar en forma de una solución, suspensión, polvo u otra forma adecuada para administración pulmonar. Estas composiciones pueden administrarse a los pulmones por cualquier método adecuado de suministro tal como, por ejemplo, en forma de aerosol, atomizada, nebulizada o vaporizada a través de dispositivos conocidos en la técnica por lograr dicho suministro. La cantidad de la composición farmacéutica divulgada puede controlarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida tal como en un inhalador de dosis medida (MDI) que suministra una dosis fija en una pulverización con cada accionamiento del dispositivo. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse con uno o más gases inertes adecuados, tales como, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Las cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo de los compuestos divulgados o composiciones farmacéuticas y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse con uno o más agentes de unión como un polvo seco para inhalación.

50 Los compuestos divulgados o composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de formulaciones de liberación sostenida o controlada. Las técnicas para preparar dichas formulaciones de liberación sostenida o controlada son bien conocidas para los expertos en la materia. Entre estos, están los métodos de suministro que usan vehículos liposómicos, micropartículas bioerosionables, microesferas porosas y matrices poliméricas semipermeables.

También pueden usarse otros excipientes y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica.

55 La dosis diaria total de los compuestos divulgados o sales de los mismos (administrados en una dosis o en dosis divididas) puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg (es decir, mg del compuesto o sal por kg de peso corporal). Las composiciones monodosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria. En muchos casos, la administración de los compuestos divulgados o sales de los mismos se repetirá una pluralidad de veces. Típicamente pueden usarse múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

65 Los factores que afectan a la pauta posológica incluyen el tipo, la edad, el peso, el género, la dieta y el estado del paciente; la gravedad de la afección patológica; la vía de administración; las consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto particular o sal usada; si se utiliza un sistema de suministro de fármacos; el periodo de tiempo durante el que más probablemente se produce la

infección por VRS tal como durante una estación definida de VRS; y su el compuesto o sal se administra como parte de una combinación de fármacos. Por tanto, la pauta posológica realmente empleada puede variar ampliamente y, por lo tanto, puede derivar de la pauta posológica expuesta anteriormente.

5 *Kits*

Esta divulgación también se refiere, en parte, a kits que comprenden uno o más de los compuestos divulgados y/o sales de los mismos. Los kits pueden contener opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o instrucciones de actuación, tal como de uso del kit.

10

Métodos de uso

Esta divulgación se refiere, en parte, a un método para inhibir la infección y/o la replicación de un virus de ARN. El método comprende exponer el virus a uno o más de los compuestos divulgados y/o sales de los mismos. En realizaciones, la infección y/o replicación del virus de ARN se inhiben *in vitro*. En realizaciones, la infección y/o replicación del virus de ARN se inhiben *in vivo*. En realizaciones, el virus de ARN cuya infección y/o replicación se están inhibiendo es un virus de ARN monocatenario no codificante. En realizaciones, el virus de ARN cuya infección y/o replicación se están inhibiendo es un virus de la familia *Paramyxoviridae*. En realizaciones, el virus de ARN cuya infección y/o replicación se están inhibiendo es VRS.

20

El término "inhibir" significa reducir el nivel de infección y/o replicación del virus de ARN *in vitro* o *in vivo*. La inhibición puede actuar sobre cualquier fase de la infección y/o replicación del virus, tal como (aunque no exclusivamente) la adhesión, la penetración, la pérdida del recubrimiento, la replicación del genoma, el ensamblaje, la maduración o salida desde las células infectadas. La diana del compuesto podría ser un componente vírico o del hospedador (o raramente ambos) implicado en la infección y/o replicación del virus. Por ejemplo, si un compuesto divulgado/sal reduce el nivel de infección y/o replicación del virus de ARN en al menos aproximadamente un 10% en comparación con el nivel de infección y/o replicación del virus de ARN antes de que el virus se exponga al compuesto/sal, entonces el compuesto/sal inhibe la infección y/o replicación del virus de ARN. En algunas realizaciones, el compuesto/sal puede inhibir la infección y/o replicación del virus de ARN en al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 30%, al menos aproximadamente un 40%, al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 95%.

25

30

Esta divulgación también se refiere, en parte, a un método de tratamiento de una infección por VRS en un sujeto que necesita dicho tratamiento. Estos métodos comprenden administrar al sujeto uno o más de los compuestos divulgados y/o sales de los mismos y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o compuestos y/o sal o sales de los mismos al sujeto. "Tratar" significa mejorar, suprimir, erradicar, prevenir, reducir el riesgo de y/o retardar la aparición de la infección que se está tratando. Por ejemplo, los compuestos divulgados y/o sales de los mismos pueden usarse para profilaxis para prevenir la infección de sujetos no infectados, y/o la propagación del virus a las vías respiratorias bajas en pacientes ya infectados con el virus. El término "tratar" abarca la administración de los compuestos divulgados y/o sales de los mismos a un paciente en riesgo de infección por VRS. Los pacientes en riesgo de infección por VRS pueden incluir bebés prematuros, niños con displasia broncopulmonar, niños con cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar, los ancianos e inmunocomprometidos y otros pacientes que son incapaces de generar respuestas inmunitarias suficientes debido a sus sistemas inmunitarios inmaduros o más débiles. Los compuestos divulgados y/o sales de los mismos pueden administrarse a pacientes con una baja tolerancia a los efectos secundarios de los tratamientos actuales.

35

40

45

Los métodos de tratamiento son particularmente adecuados para su uso con seres humanos, pero pueden usarse con otros animales. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad que conseguirá sustancialmente el objetivo de tratar la afección diana.

50

En realizaciones de la presente divulgación, los métodos divulgados comprenden tratamiento combinado, donde el compuesto o compuestos divulgados y/o la sal o sales se coadministran con un segundo compuesto, tal como, por ejemplo, otro agente terapéutico usado para tratar una infección por VRS tal como, por ejemplo, la norma actual de tratamiento, y otros antiviricos. En estas realizaciones de coadministración, el compuesto o compuestos divulgados y/o la sal o sales y el segundo, etc. agente o agentes terapéuticos pueden administrarse de una manera sustancialmente simultánea (por ejemplo, en al menos aproximadamente 5 minutos entre sí), de una manera secuencial, o ambas. Por ejemplo, el compuesto o compuestos divulgados y/o la sal o sales pueden administrarse a un paciente antes, durante o después del tratamiento con la norma actual de tratamiento, si dicha administración se considera médicamente necesaria y/o apropiada.

55

60

Esta divulgación también se refiere, en parte, a usos de uno o más de los compuestos divulgados y/o sales y, opcionalmente, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para preparar un medicamento. En algunas realizaciones, el medicamento es para su coadministración con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

65

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el medicamento es para inhibir la replicación de un virus de ARN.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el medicamento es para tratar la infección por VRS.

En realizaciones de la presente divulgación, puede usarse uno o más de los compuestos divulgados y/o sales para prevenir y/o tratar infecciones por VRS causadas por uno o ambos grupos A o B del virus VRS.

En realizaciones de la presente divulgación, puede usarse uno o más de los compuestos divulgados y/o sales para inhibir la infección y/o replicación de uno o ambos grupos A o B del virus VRS.

Esta divulgación también se refiere, en parte, a uno o más de los compuestos divulgados y/o sales de la divulgación y, opcionalmente, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en la inhibición de la replicación de un virus de ARN o para su uso en el tratamiento de una infección por VRS.

Ensayos biológicos

Células y virus

Se obtuvieron células HEp-2 y VRS (grupo A, cepa larga) de la American Type Culture Collection (Manassas, VA).

Ensayo antivírico (VRS)

Se realizó un ensayo de protección de efecto citopático (CPE) para determinar la capacidad de un compuesto de proteger las células de la infección vírica y, por tanto, el CPE inducido por infección vírica. Primero se sembraron placas de 96 pocillos con 3×10^3 células HEp-2 por pocillo en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene suero bovino fetal (FBS) a un 10%. Un día después de sembrar las células, se preincubaron con diluciones en serie de los compuestos preparados en 100 de medio de ensayo (DMEM mezclado con medio F12 a una relación 1:1, complementado con FBS a un 2% y piruvato de sodio 1 mM) durante 1 hora a 37°C. Después se añadieron 100 μ l de medio de ensayo que contenía una multiplicidad de infección (MOI) de VRS de 0,2 a cada pocillo de células. Además de los pocillos que contenían células infectadas incubadas con compuestos, cada placa también contenía réplicas de dos tipos de controles: (1) el control de virus contenía células infectadas con 0,2 MOI de VRS en medio de ensayo, (2) el control de células no infectadas contenía células incubadas con medio de ensayo únicamente. Después de 4 días de incubación a 37°C, se evaluó la viabilidad de las células usando MTT (bromuro de tiazolil azul tetrazolio, Sigma). Se añadió una solución madre de MTT, a una concentración de 4 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato, se añadió a todos los pocillos a 25 μ l por pocillo. Las placas se incubaron adicionalmente durante 4 horas, y cada pocillo entonces se trató con 50 μ l de una solución que contenía dodecil sulfato de sodio (SDS) a un 20% y HCl 0,02 N. Después de una incubación durante una noche, las placas se midieron en un lecto de placas de microvaloración BioTek® a longitudes de onda de 570 nm y 650 nm. La detección de MTT se basa en el hecho de que las células viables (no infectadas) pueden reducir la sal de tetrazolio en productos de formazán coloreados, que entonces pueden cuantificarse por espectrometría. Basándose en la absorbancia espectrométrica de cada muestra, puede calcularse el porcentaje de protección de CPE, que es un indicador de protección de infección vírica, para cada compuesto y pueden calcularse las concentraciones eficaces al 50% (CE₅₀) usando una ecuación de ajuste de curva de regresión no lineal proporcionada por el software GraphPad Prism® 4. Usando el ensayo descrito anteriormente, los compuestos de la presente divulgación mostraron actividades inhibitoras contra la replicación de VRS. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

Ejemplo	CE ₅₀ de VRS (μ M)	Ejemplo	CE ₅₀ de VRS (μ M)
1	0,25	50	0,1
2	2,05	51	0,32
3	2,79	52	0,27
4	23,5	53	0,038
5	0,24	54	0,025
6	0,24	55	0,14
7	>12	56	0,4
8	>3,7	57	0,23
9	>3,0	58	0,063
10	>1,5	59	0,03
11	>2,0	60	0,1
12	>0,95	61	0,04
13	>1,0	62	0,094
14	0,84	63	0,052
15	>1,9	64	0,04
16	>3,7	65	0,04

17	0,034	66	0,034
18	0,31	67	0,007
19	0,59	68	0,009
20	>8,7	69	0,11
21	>6,1	70	0,95
22	0,069	71	0,04
23	>10	72	0,078
24	0,045	73	0,024
25	>3,4	74	0,65
26	>5,8	75	0,026
27	0,042	76	0,025
28	0,061	77	1,2
29	0,92	78	0,19
30	1,1	79	0,62
31	>9,6	80	0,19
32	0,22	81	1,3
33	0,18	82	0,54
34	4,3	83	33
35	0,12	84	0,016
36	0,53	85	1,38
37	0,36	86	1,5
38	2,4	87	>32
39	1,25	88	0,038
40	0,065	89	0,48
41	0,04	90	0,51
42	0,3	91	2,2
43	0,19	92	1,1
44	24	93	0,93
45	0,018	94	2,4
46	0,32	95	5,3
47	>5,3	96	15
48	0,27	97	0,14
49	0,31		

Ensayo de citotoxicidad (MTT)

5 La citotoxicidad de los compuestos se determinó en experimentos hechos en paralelo con los ensayos antivíricos. Para hacer esto, se añadieron 100 µl de medio de ensayo a los pocillos de células HEP-2 pretratadas con 100 µl de compuestos diluidos en serie como se describe anteriormente. Después de 4 días de incubación, se determinó la viabilidad de las células por el ensayo de MTT de la misma manera que la detallada en el método de "ensayo antivírico". Los resultados se expresaron como valores de dosis de toxicidad al 50% (DT₅₀). Los resultados se muestran en la tabla 2.

10 Estrategia de ensayo de compuestos

15 Los compuestos se ensayaron para determinar tanto la capacidad antivírica como la toxicidad para determinar su ventana terapéutica. La determinación de la CE₅₀ y la DT₅₀ de estos compuestos activos se repitió una vez adicional para confirmar la ventana. Los resultados se muestran en la tabla 2.

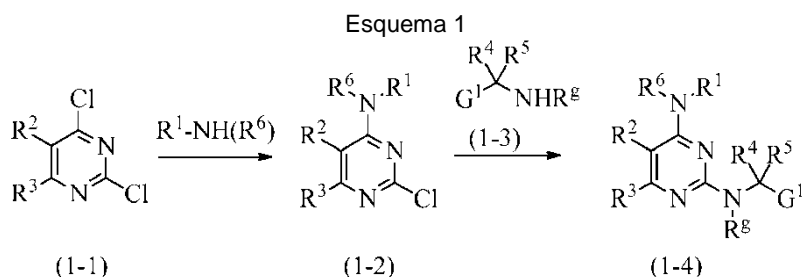
Tabla 2.

Ejemplo	CE ₅₀ de VRS (µM)	DT ₅₀ de MTT (µM)	Ventana (DT ₅₀ /CE ₅₀)
1	0,15	23,00	153
2	2,05	7,17	3
3	2,79	8,04	3
4	23,5	39,00	1,6

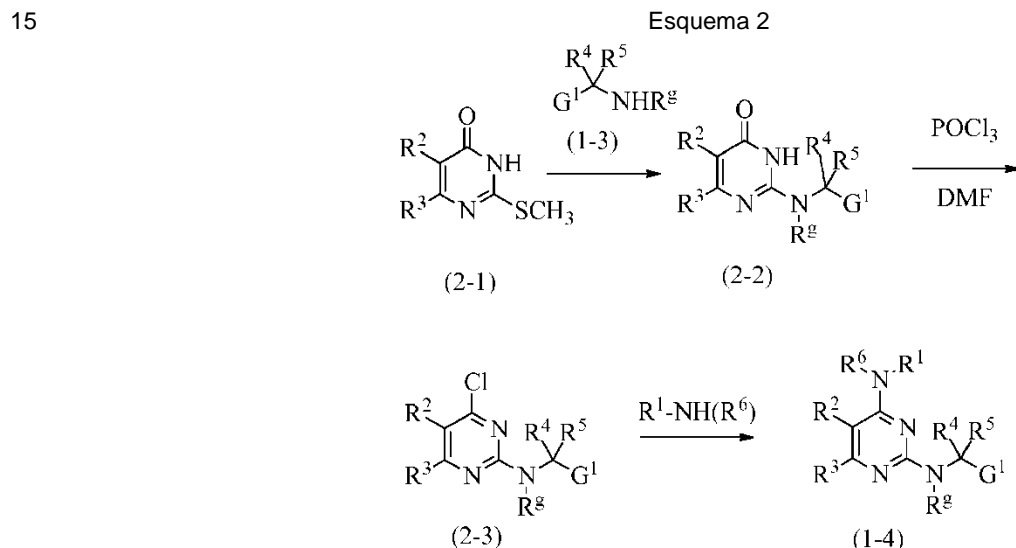
20 Síntesis general

Se proporciona información adicional acerca de la preparación de compuestos de fórmula I (y sus sales) en el análisis general y/o los ejemplos de síntesis específica siguientes. En el siguiente análisis, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ y G¹ tienen el significado analizado anteriormente salvo que se indique otra cosa.

25 Los compuestos divulgados pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, incluyendo los métodos descritos a continuación y variaciones de los mismos.



5 Ciertos compuestos divulgados pueden prepararse como se muestra en líneas generales en el esquema 1. Las dicloropirimidinas de fórmula (1-1) pueden hacerse reaccionar con aminas, $R^1-NH(R^6)$, a temperatura ambiente o calentadas en un disolvente tal como etanol como se describe por Martyn DC, et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2010; 20: 228-231 para dar compuestos de fórmula (1-2). Las dicloropirimidinas de fórmula (1-1) también pueden hacerse reaccionar con aminas, $R^1-NH(R^6)$, a temperatura ambiente o calentadas en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida en presencia de una base tal como carbonato de cesio o trietilamina para dar compuestos de fórmula (1-2). Los compuestos de fórmula (1-2) pueden hacerse reaccionar con aminas de fórmula (1-3) calentadas de forma convencional o por irradiación con microondas en disolventes tales como acetonitrilo, dioxano o isopropanol opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano para dar compuestos de fórmula (1-4). Los compuestos de fórmula (1-4) son representativos de compuestos de fórmula (I).



20 Ciertos compuestos divulgados pueden prepararse como se muestra en líneas generales en el esquema 2. Los compuestos de fórmula (2-1) pueden hacerse reaccionar con aminas de fórmula (1-3) calentadas de forma convencional o por irradiación con microondas en disolventes tales como dimetilsulfóxido para dar compuestos de fórmula (2-2). Los compuestos de fórmula (2-2) pueden hacerse reaccionar con oxícloruro de fósforo(V) en presencia de una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (DMF) con calentamiento para dar compuestos de fórmula (2-3). Los compuestos de fórmula (2-3) pueden hacerse reaccionar con aminas, $R^1-NH(R^6)$, calentadas en un disolvente tal como acetonitrilo opcionalmente en presencia de un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano para dar compuestos de fórmula (1-4). Los compuestos de fórmula (1-4) son representativos de compuestos de fórmula (I).

30 En los esquemas anteriores, se muestran compuestos donde un anillo aromático (por ejemplo, fenilo) está sustituido con grupos en una regioquímica particular (por ejemplo, *para*). Un material de partida o intermedio con sustitución *para* proporciona un producto final con sustitución *para* en los esquemas anteriores. Los expertos en la materia entienden que la sustitución en los esquemas anteriores de un material de partida o intermedio con una regioquímica diferente (por ejemplo, *meta*) proporcionaría un producto final con una regioquímica diferente. Por ejemplo, el remplazo de un material de partida o intermedio con sustitución *para* en los esquemas anteriores con un material de partida o intermedio con sustitución *meta* daría lugar a un producto con sustitución *meta*.

35 Si un resto descrito en este documento (por ejemplo, $-NH_2$ o $-OH$) no es compatible con los métodos sintético, el resto puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable a las condiciones de reacción usadas en los métodos. El grupo protector puede eliminarse en cualquier punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio deseado o compuesto diana. Los grupos protectores adecuados y métodos para proteger y desproteger restos son bien conocidos en la técnica, cuyos ejemplos pueden encontrarse en Greene TW y Wuts PGM, Protective Groups in Organic Synthesis, (3.^a ed., John Wiley & Sons, NY (1999)). Las condiciones óptimas de

40

reacción y los tiempos de reacción para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y los sustituyentes presentes en los reactivos usados. Los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por los expertos en la materia basándose en la presente divulgación.

Otros compuestos divulgados pueden prepararse de forma similar de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente, así como los procedimientos descritos en la siguiente divulgación de intermedios, procedimientos y ejemplos, como apreciarán los expertos en la materia. Debe entenderse que las realizaciones y esquemas descritos en este documento y la siguiente divulgación de intermedios, procedimientos generales y ejemplos se dan a modo de ilustración, no de limitación. Llegarán a ser evidentes diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la presente divulgación para los expertos en la materia a partir de la presente descripción.

Ejemplos

Los ejemplos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones se dan por referencia únicamente. Abreviaturas: DMSO para dimetilsulfóxido; y ESI ionización por electronebulización.

Ejemplo 1

*N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

Etapa A

5,6-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-ona

A una solución agitada de *tert*-butóxido de potasio (15,71 g, 0,140 mol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió una solución de 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (20,0 g, 0,14 mol) y tiourea (10,55 g, 0,14 mol) en etanol seco (150 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con tetrahidrofurano (200 ml) y se disolvió en agua (200 ml). Se añadió ácido acético (100 ml) a la solución resultante. El precipitado formado se recogió por filtración y se secó para producir 17 g (78,5%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,74 (s, 3H) 2,09 (s, 3H) 12,19 (s, 1H).

Etapa B

5,6-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Una solución de 5,6-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1*H*)-ona (14,4 g, 0,09 mol, etapa A) y ácido cloroacético (100,0 g, 1,06 mol) en agua (43 ml) se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (500 ml). El precipitado formado se recogió por filtración y se secó para producir 10,3 g (79,7%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,70 (s, 3H) 2,02 (s, 3H) 10,56 (s, 1H) 10,86 (s, 1H).

Etapa C

2,4-dicloro-5,6-dimetilpirimidina

A una solución agitada de 5,6-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (10,3 g, 0,07 mol, etapa B) en oxocloruro de fósforo(V) (150 ml) se añadió dimetilformamida (0,2 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche en atmósfera de argón y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó. Se añadió tolueno (200 ml) al residuo. La mezcla resultante se concentró. Se añadió agua fría con hielo (400 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con mezcla de acetato de etilo/hexano (1:2-1:1) para producir 9,5 g (73%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,35 (s, 3H) 2,55 (s, 3H).

Etapa D

2-cloro-*N*-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-4-amina

A una solución agitada de 2,4-dicloro-5,6-dimetilpirimidina (9,3 g, 0,05 mol, etapa C) en dimetilformamida (100 ml) se añadió carbonato de cesio (37,6 g, 0,12 mol). Después se añadió ciclohexilamina (5,7 g, 0,058 mol), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 70°C. Después de 48 horas, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se inactivó con agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 120 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El disolvente se retiró por destilación, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol (10:1---10:2) para producir 4,9 g (38,9%) del compuesto del

título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 - 1,14 (m, 1H), 1,28 - 1,33 (m, 4H), 1,61 (d, *J*=12,36 Hz, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,85 (d, *J*=7,52 Hz, 1H), 6,66 (d, *J*=7,79 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 240,3 (M+1)⁺.

5 Etapa E

clorhidrato de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

10 A una solución agitada de 2-cloro-*N*-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-4-amina (0,1 g, 0,40 mmol) y (piridin-2-ilmetil)amina (0,04 g, 0,400 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió una solución 3,5 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,2 ml). La mezcla resultante se irradió en CEM Focused Microwave™ Synthesis System a 160°C durante 120 minutos. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado formado se recogió por filtración y se secó para producir 0,07 g (48,2%) del compuesto del título como la sal clorhidrato. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 - 1,03 (m, 2H), 1,13 (d, *J*=12,63 Hz, 1H), 1,20 - 1,26 (m, 2H), 1,51 - 1,59 (m, 2H), 1,60 - 1,63 (m, 3H), 1,89 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 4,62 (d, *J*=5,10 Hz, 2H), 7,24 (dd, *J*=7,25, 4,84 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=7,79 Hz, 1H), 7,58(d, *J*=7,72 Hz, 1H), 7,74 (t, *J*=7,66 Hz, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,50 (d, *J*=4,84 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 312,3 (M+1)⁺.

Los ejemplos 2-4 pueden prepararse usando la metodología descrita en el esquema 1 y la referencia citada en el mismo.

20 Ejemplo 2

*N*⁴-(2-metilbencil)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm 8,43 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,08-7,25 (m, 5H), 7,02-7,07 (m, 1H), 4,47-4,47 (s a, 2H), 4,41-4,43 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 4H), 2,21-2,22 (m, 3H), 1,94 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H); MS (ESI) (ESI+) *m/z* 346 (M+1)⁺.

Ejemplo 3

30 *N*⁴-cicloheptil-6-metil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O, temperatura 90°C) δ ppm 8,48 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,71 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,75-3,87 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,67-1,81 (m, 2H), 1,30-1,63 (m, 10H).

Ejemplo 4

*N*⁴-ciclohexil-6-metil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,23-12,39 (m, 1H), 8,52-8,56 (m, 2H), 8,26-8,30 (m, 1H), 7,84 (td, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,65 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,48-1,70 (m, 5H), 0,92-1,31 (m, 5H).

Ejemplo 5

45 *N*²-bencil-*N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

50 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando bencilamina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina para producir el producto en bruto. El disolvente se retiró por destilación, y el producto en bruto se purificó por HPLC (columna: YMC-PACK ODS-AQ C18, 250 mm x 20 mm, 10 μm; gradiente: 20-50% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante quince minutos; 50-100% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante cinco minutos; caudal: 25 ml/min; temperatura: 25 °C). El compuesto del título se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 - 1,15 (m, 1H), 1,22 - 1,31 (m, 4H), 1,60 (d, *J* = 12,63 Hz, 1H), 1,68 (s, 4H), 1,86 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,86 - 3,90 (m, 1H), 4,52 (d, *J*=5,64 Hz, 2H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 4H), 7,4 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 311,5 (M+1)⁺.

Ejemplo 6

60 *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-3-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

65 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando 1-piridin-3-ilmetanamina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina para producir el producto en bruto. El disolvente se retiró por destilación, y el producto en bruto se purificó por HPLC (columna: YMC-PACK ODS-AQ C18, 250 mm x 20 mm, 10 μm; gradiente: 20-50% de

acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante quince minutos; 50-100% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante cinco minutos; caudal: 25 ml/min; temperatura: 25°C) para producir el compuesto del título como el trifluoroacetato como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,08 - 1,34 (m, 5H), 1,50 - 1,61 (m, 3H), 1,62 - 1,69 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,71 - 3,79 (m, 1H), 4,63 (d, *J*=5,10 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*=7,79 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J*=7,66, 5,24 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=7,79 Hz, 1H), 8,62 (d, *J*=4,57 Hz, 1H), 8,62 - 8,69 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 12,61 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 312,5 (M+1)⁺.

Ejemplo 7

10 2-([4-(ciclohexilamino)-5,6-dimetilpirimidin-2-il]amino)metil)-6-metilpiridin-3-ol

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando 2-(aminometil)-6-metilpiridin-3-ol en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto en bruto se purificó por HPLC (columna: YMC-PACK ODS-AQ C18, 250 mm x 20 mm, 10 μm; gradiente: 20-50% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante quince minutos; 50-100% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante cinco minutos; caudal: 25 ml/min; temperatura: 25°C) para producir el compuesto del título como la sal trifluoroacetato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 - 1,28 (m, 5H), 1,61 - 1,65 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 4,70 (d, *J*=4,82 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*=8,55 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=3,73 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 12,78 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 342,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 8

25 *N*⁴-ciclohexil-*N*²-(4-metoxibencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando (4-metoxibencil)amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 - 1,13 (m, 1H), 1,24 - 1,35 (m, 3H), 1,62 (d, *J*=13,16 Hz, 1H), 1,72 (d, *J*=9,94 Hz, 4H), 1,87 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,94 (s, 1H), 4,46 (d, *J*=5,37 Hz, 2H), 6,88 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 12,66 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 341,7 (M+1)⁺.

35 Ejemplo 9

*N*⁴-ciclohexil-*N*²-(4-fluorobencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando (4-fluorobencil)amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 - 1,10 (m, 1H), 1,20 - 1,34 (m, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,68 (t, *J*=12,22 Hz, 4H), 1,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,86 (d, *J*=8,87 Hz, 1H), 4,52 (d, *J*=5,37 Hz, 2H), 7,14 (t, *J*=8,60 Hz, 2H), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,57 (d, *J*=7,52 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 12,78 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 329,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 10

50 *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [4-(trifluorometoxi)bencil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 - 1,28 (m, 3H), 1,59 (d, *J*=13,59 Hz, 4H), 1,67 (s, 1H), 1,86 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 4,56 (d, *J*=5,04 Hz, 2H), 7,30 (d, *J*=8,11 Hz, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,57 (d, *J*=7,23 Hz, 1H), 8,18 (t, *J*=5,26 Hz, 1H), 12,85 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 394,8 (M+1)⁺.

60

Ejemplo 11

*N*⁴-ciclohexil-*N*²-(4-isopropilbencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

65 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando (4-isopropilbencil)amina en lugar

de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (d, *J*=15,04 Hz, 1H), 1,17 (d, *J*=6,72 Hz, 6H), 1,24 - 1,31 (m, 4H), 1,60 (s, 1H), 1,68 (t, *J*=11,95 Hz, 4H), 1,87 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,84 (t, *J*=13,90, 6,88 Hz, 1H), 3,89 (d, *J*=7,52 Hz, 1H), 4,48 (d, *J*=5,37 Hz, 2H), 7,14 - 7,28 (m, 4H), 7,55 (d, *J*=7,52 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 12,69 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 353,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 12

N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [4-(trifluorometil)bencil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 - 1,21 (m, 5H), 1,44 - 1,59 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,71 (d, *J*=10,74 Hz, 1H), 4,62 (d, *J*=4,82 Hz, 2H), 7,50 - 7,58 (m, 3H), 7,67 (d, *J*=8,11 Hz, 2H), 8,20 (t, *J*=5,15 Hz, 1H), 12,99 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 379,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 13

N⁴-ciclohexil-N²-(3-fluorobencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando (3-fluorobencil)amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (t, *J*=13,57 Hz, 1H), 1,19 - 1,31 (m, 4H), 1,58 - 1,70 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,82 (d, *J*=6,98 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=5,91 Hz, 2H), 7,01 - 7,11 (m, 2H), 7,14 (d, *J*=7,25 Hz, 2H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,56 (d, *J*=7,79 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 12,47 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 329,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 14

N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(1*H*-pirazol-5-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando (1*H*-pirazol-5-ilmetil)amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 - 1,37 (m, 5H), 1,60 - 1,69 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,98 (d, *J*=10,74 Hz, 1H), 4,52 (d, *J*=4,82 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,15 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 301,5 (M+1)⁺.

Ejemplo 15

N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(1*R*)-1-feniletil]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(1*R*)-1-feniletil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03-1,87 (m, 16 H), 2,13 (s, 3 H), 3,80 (s, 1 H), 4,95 - 5,02 (m, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 7,14-7,41 (m, 5 H), 8,38 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 325,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 16

N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(1*S*)-1-feniletil]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(1*S*)-1-feniletil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03-1,87 (m, 16 H), 2,13 (s, 3 H), 3,80 (s, 1 H), 4,95-5,02 (m, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 7,14-7,41 (m, 5 H), 8,38 (s, 1 H);

MS (ESI) m/z 325,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 17

5 N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando (4-metilpiridin-2-il)metanamina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido gris claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92-1,67 (m, 10H), 1,88 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,63 (s a, 1 H), 4,92 (d, $J=4,30$ Hz, 2H), 7,60-7,80 (m, 3H), 8,19 (s a, 1H), 8,66 (d, $J=5,64$ Hz, 1H), 13,34 (s, 1H); MS (ESI) m/z 326,0 (M+1)⁺.

15 Ejemplo 18

N^4 -ciclohexil- N^2 -[(4-metoxipiridin-2-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(4-metoxipiridin-2-il)metil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido gris claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 (d, $J=11,01$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J=11,01$ Hz, 2H), 1,47 (d, $J=9,94$ Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,73 (d, $J=5,37$ Hz, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,59 (d, $J=7,79$ Hz, 1H), 8,53 - 8,56 (m, 2H), 12,88 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 342,7 (M+1)⁺.

Ejemplo 19

30 N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -[(6-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(6-metilpiridin-2-il)metil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido gris claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 - 1,18 (m, 5H), 1,56 - 1,59 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,63 (d, $J=6,72$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J=4,30$ Hz, 2H), 7,21 - 7,23 (m, 2H), 7,56 (d, $J=5,64$ Hz, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 12,39 (s, 1H); MS (ESI) m/z 326,5 (M+1)⁺.

40

Ejemplo 20

N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido gris claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,04 - 1,16 (m, 3H), 1,16 - 1,19 (m, 2H), 1,38 (d, $J=10,21$ Hz, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 2,26 (s a, 3H) 3,53 (d, $J=5,37$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 7,53 (d, $J=7,52$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J=7,79$ Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 12,98 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 380,0 (M+1)⁺.

50

Ejemplo 21

55

N^4 -[(4-*terc*-butilpiridin-2-il)metil]- N^4 -ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(4-*terc*-butilpiridin-2-il)metil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido gris claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 - 1,10 (m, 3H), 1,24 (d, $J=11,01$ Hz, 11H), 1,42 (d, $J=10,48$ Hz, 2H), 1,55 (d, $J=9,94$ Hz, 3H), 1,90 (s, 3H) 2,29 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 4,71 (d, $J=5,10$ Hz, 2H), 7,52 (s, 2H) 7,59 (d, $J=7,52$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,53 (d, $J=6,72$ Hz, 1H), 12,48 (s, 1H); MS (ESI) m/z 368,1 (M+1)⁺.

60

65

Ejemplo 22

*N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(2-tienilmetil)pirimidin-2,4-diamina

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando (2-tienilmetil)amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol (10 ml) para producir el compuesto del título como la sal clorhidrato como un sólido gris claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20-1,35 (m, 5H), 1,65-1,79 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,08 (s, 1H), 4,71 (d, *J*=4,57 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,40 (d, *J*=4,57 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=6,72 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 317,7 (M+1)⁺.

Ejemplo 23

*N*⁴-ciclohexil-*N*²-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(3,5-dimetilisoazol-4-il)metil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por HPLC (columna: YMC-PACK ODS-AQ C18, 250 mm x 20 mm, 10 μm; gradiente: 20-50% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante quince minutos; 50-100% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante cinco minutos; caudal: 25 ml/min; temperatura: 25°C) para producir el compuesto del título como la sal trifluoroacetato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 - 1,40 (m, 5H), 1,70 (d, *J*=12,90 Hz, 1H), 1,75 - 1,82 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 2,00 (d, *J*=12,63 Hz, 2H), 2,32 (d, *J*=9,40 Hz, 6H), 2,43 (s, 3H), 4,05 - 4,10 (m, 1H), 4,38 (d, *J*=5,64 Hz, 2H), 5,21 (d, *J*=7,79 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H), 14,01 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 330,9 (M+1)⁺.

Ejemplo 24

*N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-diamina

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cristalización en etanol (10 ml) para producir el compuesto del título como la sal clorhidrato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,25 - 1,38 (m, 5H), 1,70 - 1,85 (m, 5H), 1,97 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,71 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,08 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,72 (s, 1H); MS *m/z* 315,7 (M+1)⁺.

Ejemplo 25

*N*⁴-ciclohexil-*N*²-(3-metoxibencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando (3-metoxibencil)amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol (10 ml) para producir el compuesto del título como la sal clorhidrato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15-1,28 (m, 5H), 1,60 - 1,80 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 4,48 (d, *J*=5,64 Hz, 2H), 6,75-6,89 (m, 3H), 7,23 (t, *J*=7,93 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=7,52 Hz, 1H), 8,40 - 8,55 (m, *J*=38,95 Hz, 1H), 12,56 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 341,5 (M+1)⁺.

Ejemplo 26

*N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-[(3-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina

50 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(3-metilpiridin-2-il)metil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol (10 ml) para producir el compuesto del título como la sal clorhidrato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 - 1,20 (m, 5H), 1,55-1,75 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 4,63 (d, *J*=5,10 Hz, 2H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 7,50 - 7,65 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,34 (d, *J*=4,03 Hz, 1H), 12,62 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 326,9 (M+1)⁺.

Ejemplo 27

*N*⁴-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-*N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

60 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(4-cloropiridin-2-il)metil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto en bruto se purificó por cristalización en etanol (10 ml) para producir el

compuesto del título como la sal clorhidrato como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,16-1,28 (m, 5H), 1,55 - 1,75 (m, 5H), 1,96 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 7,39 (d, $J=3,76$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,46 (d, $J=5,10$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 346,0, 348,1 ($M+1$) $^+$.

5 Ejemplo 28

N^4 -(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetil- N^2 -[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina

10 Etapa A

2-cloro- N -(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetilpirimidin-4-amina

15 A la solución de 2,4-dicloro-5,6-dimetilpirimidina (0,585 g, 3,304 mmol, ejemplo 1, etapa C) en N,N -dimetilformamida (10 ml), se añadieron clorhidrato de (4,4-difluorociclohexil)amina (0,652 g, 3,800 mmol) y trietilamina (1,338 g, 13,218 mmol), y mezcla de reacción se calentó a 50°C durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se vertió en agua (300 ml). La mezcla se extrajo con éter (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (gradiente 4:1 - 2:1) para proporcionar 621 mg (68%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18-1,24 (m, 1 H), 1,60-1,72 (m, 2 H), 1,80-2,10 (m, 8H) 2,21 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 1H), 6,73 (d, $J=7,79$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 318,6 ($M+1$) $^+$.

20 Etapa B

N^4 -(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetil- N^2 -[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(4-metilpiridin-2-il)metil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina y 2-cloro- N -(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetilpirimidin-4-amina (etapa A) en lugar de 2-cloro- N -ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-4-amina. El producto se purificó por cristalización en etanol para producir el compuesto del título (45% de rendimiento) como la sal clorhidrato como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45-1,55 (m, 4H), 1,80-2,05 (m, 7H), 2,28 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,05 (s a, 1H), 4,99 (d, $J=5,37$ Hz, 2H), 7,65-7,78 (m, 3H) 8,31 (s, 1H), 8,67 (d, $J=5,91$ Hz, 1H), 13,42 (s, 1H); MS (ESI) m/z 362,4 ($M+1$) $^+$.

35 Ejemplo 29

N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

40 Etapa A

5,6-dimetil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona

45 A una solución agitada de 5,6-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (10,0 g, 64,0 mmol, ejemplo 1, etapa A) e hidróxido de sodio (10,0 g, 260,0 mmol) en agua (150 ml) a temperatura ambiente se añadió yoduro de metilo (15,0 g, 320,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético (50 ml), y el sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar 7,0 g (64%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,87 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 12,38 (s a, 1H).

50 Etapa B

5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4(3H)-ona

55 A una solución agitada de (piridin-2-ilmetil)amina (5,8 g, 54 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) a temperatura ambiente se añadió 5,6-dimetil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (7 g, 41 mmol, etapa A), y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante una noche. Después se añadió agua (100 ml) cuidadosamente en la mezcla de reacción caliente. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico (30 ml). El precipitado formado se recogió por filtración y se secó para producir 7,0 g (74%) del producto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,77 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,81 (s a, 1H), 7,23 - 7,40 (m, 2H), 7,77 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,53 (s a, 1H), 10,84 (s a, 1H).

60 Etapa C

4-cloro-5,6-dimetil- N -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2-amina

65 Una solución de 5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4(3H)-ona (7,0 g, 32,6 mmol, etapa B) en oxocloruro de fósforo(V) (30 ml) con la adición de 1 gota de dimetilformamida se calentó a reflujo durante una noche en

atmósfera de nitrógeno. Después, el exceso de oxocloruro de fósforo(V) se retiró a presión reducida. Se añadió tolueno (30 ml), y la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con un 5% de bicarbonato de sodio acuoso (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna eluida con hexano/acetato de etilo (2:1). El compuesto del título, 6,1 g (74%), se obtuvo como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,10 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 2H), 7,76 (s a, 1H).

Etapa D

10 *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

Una solución de 4-cloro-5,6-dimetil-*N*-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,8 mmol, etapa C) y ciclopentanamina (85 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 3,5 M en dioxano (0,2 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), y el precipitado resultante se recogió por filtración. El precipitado se purificó por cristalización en etanol (10 ml) para producir 42 mg (19%) del compuesto del título como la sal clorhidrato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 - 1,50 (m, 4H), 1,50 - 1,67 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,00 - 4,12 (m, 1H), 4,92 (d, *J*=4,57 Hz, 2H), 7,71 - 4,83 (m, 2H), 7,83 (d, *J*=8,06 Hz, 1H), 8,17 - 8,25 (m, 1H), 8,33 - 8,39 (m, 1H), 8,76 (d, *J*=5,10 Hz, 1H), 13,24 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 398,5 (ESI) (M+1)⁺.

20 Ejemplo 30

5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)-*N*⁴-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2,4-diamina

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando tetrahydro-2*H*-piran-4-amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39 (s a, 2H), 1,52 (s a, 2H), 1,79 (d, *J*=16,39 Hz, 3H), 2,06 (d, *J*=8,87 Hz, 3H), 3,17 (d, *J*=11,01 Hz, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,85 (s a, 1H), 4,44 (d, *J*=6,18 Hz, 2H), 5,81 (d, *J*=7,52 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=7,79 Hz, 1H), 7,65 (t, *J*=7,66 Hz, 1H), 8,45 (d, *J*=4,84 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 314,4 (M+1)⁺.

35 Ejemplo 31

5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)-*N*⁴-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-2,4-diamina

40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 4-(trifluorometil)ciclohexanamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por HPLC (columna: YMC-PACK ODS-AQ C18, 250 mm x 20 mm, 10 μm; gradiente: 20-50% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante quince minutos; 50-100% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante cinco minutos; caudal: 25 ml/min; temperatura: 25°C) para producir el compuesto del título como el trifluoroacetato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (d, *J*=10,30 Hz, 2H), 1,28 -1,36 (m, 2H), 1,50 - 1,62 (m, 2H), 1,78 (d, *J*=5 Hz, 2 H), 1,88 (s, 3H), 2,10 - 2,22 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,60 - 3,68 (m, 1H), 4,69 (d, *J*=5,04 Hz, 2H), 7,36 - 7,49 (m, 2H), 7,66 (d, *J*=7,72 Hz, 1H), 7,90 (t, *J*=7,72 Hz, 1H), 8,39 - 8,43 (m, 1H), 8,56 (d, *J*=4,60 Hz, 1H), 12,66 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 380,8 (M+1)⁺.

50 Ejemplo 32

*N*⁴-(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

55 Una solución de 4-cloro-5,6-dimetil-*N*-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,8 mmol, ejemplo 29, etapa C) y clorhidrato de (4,4-difluorociclohexil)amina (172 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se recogió por filtración un precipitado formado. El material en bruto se purificó por HPLC (columna: YMC-PACK ODS-AQ C18, 250 mm x 20 mm, 10 μm; gradiente: 20-50% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante quince minutos; 50-100% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante cinco minutos; caudal: 25 ml/min; temperatura: 25°C) para producir 114 mg, 25% del compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45-1,55 (m, 4H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,90 (s a, 1H), 4,70 (d, *J*=5,37 Hz, 2H), 7,38 (t, *J*=6,25 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=7,52 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=7,52 Hz, 1H), 7,90 (t, *J*=7,52 Hz, 1H), 8,46-8,52 (m, 1H), 8,57 (d, *J*=4,57 Hz, 1H), 12,78 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 348,8 (M+1)⁺. El trifluoroacetato de *N*⁴-(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1) para producir 58 mg (68%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 - 1,51 (m, 2H), 1,60 - 1,71 (m, 3H), 1,81 (s a, 4H), 1,90 - 1,98 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 3,76 - 3,84 (m, 1H),

4,46 (d, $J=5,91$ Hz, 2H), 5,84 (d, $J=7,25$ Hz, 1H), 6,70 - 6,75 (m, 1H), 7,10 - 7,22 (m, 1H), 7,24 (d, $J=7,79$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J=7,52$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J=4,30$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 348,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 33

5

N^4 -(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilaminaindan-1-amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,85 (s a, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,20 - 2,28 (m, 1H), 2,70 - 2,76 (m, 1H), 2,85 - 2,95 (m, 1H), 4,40 - 4,52 (m, 2H), 5,60 - 5,65 (m, 1H), 6,37 (d, $J=8,33$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,10 - 7,22 (m, 3H), 7,28 (d, $J=7,79$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J=7,79$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H); MS (ESI) m/z 346,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 34

20

3-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentanol

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando clorhidrato de 3-aminociclopentanol en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, methanol- d_4) δ ppm 1,50 - 1,58 (m, 1H), 1,70 - 1,78 (m, 3H), 1,96 (s a, 4H), 2,34 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,20 - 4,32 (m, 2H), 7,69 - 7,75 (m, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 1H), 8,20 - 8,29 (m, 1H), 8,69 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 314,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 35

30

5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60-1,69 (m, 3H), 1,83 (s a, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 2H), 4,46 (d, $J=5,37$ Hz, 2H), 5,31 (s a, 1H), 6,33 (d, $J=8,33$ Hz, 1H), 6,70-6,78 (m, 1H), 7,07 (dd, $J_1=15,31$ Hz, $J_2=6,45$ Hz, 4H), 7,15 (d, $J=5,64$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=7,52$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=7,25$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J=4,03$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 361,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 36

45

N^4 -(3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-ilamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,89 (s, 3H), 2,10 (s a, 1H), 2,42 (s, 3H), 4,11 (s a, 1H), 4,27 (s a, 1H), 4,93 (s a, 1H), 5,04 (s a, 1H), 5,31 (s a, 1H), 5,48 (s a, 1H), 6,75 - 6,88 (m, 3H), 7,20 (s a, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,74 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 10,63 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 362,9 (M+1)⁺.

Ejemplo 37

cis-4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)-1-metilciclohexanol

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando *cis*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (s, 3H), 1,29 (s a, 1H), 1,40 - 1,52 (m, 3H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,67 - 1,78 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,70 - 3,82 (m, 1H), 4,34 (d, $J=7$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 7,13 (t, $J=5,64$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=8,06$ Hz, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 1H), 8,54 (d, $J=4,56$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 342,4 (M+1)⁺.

Ejemplo 38

trans-4-((5,6-dimetil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)amino)-1-metilciclohexanol

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,16 - 1,32 (m, 5H), 1,38 - 1,46 (m, 2H), 1,48 - 1,59 (m, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,92 - 1,99 (m, 3H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,90 - 3,96 (m, 1H), 4,20 - 4,31 (m, 1H), 4,43 (d, *J*=5,91 Hz, 2H), 5,50 - 5,62 (m, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,34(d, *J*=7,79 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*₁=7,76 Hz, *J*₂=1,07, Hz, 1H), 8,54 (d, *J*=4,83 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 342,8 (M+1)⁺.

15 Ejemplo 39

*N*⁴-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando biciclo[2.2.1]hept-2-ilamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80 - 0,94 (m, 1H), 0,98 - 1,06 (m, 1H), 1,10 - 1,19 (m, 1H), 1,26 - 1,36 (m, 2H), 1,48 - 1,56 (m, 1H), 1,65 - 1,77 (m, 1H), 25 1,93 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,12 - 2,20 (m, 1H), 2,22 - 2,30 (m, 1H), 2,50 - 2,58 (m, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 1H) 4,42 - 4,51 (m, 2H), 7,20 - 7,27 (m, 1H) 7,50 - 7,58 (m, 1H), 7,68 - 7,80 (m, 1H), 8,65 (d, *J*=4,92 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 324,0 (M+1)⁺.

30 Ejemplo 40

5,6-dimetil-*N*⁴-(2-metilciclohexil)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 2-metilciclohexanamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 (s a, 3H), 1,28 - 1,42 (m, 6H), 1,62 - 1,70 (m, 1H), 1,78 - 1,89 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,95 - 3,04 (m, 1H), 4,43 (s a, 2H), 7,22 (t, *J*=7,30 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=7,76 Hz, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 8,65 (d, *J*=4,92 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 326,4,0 (M+1)⁺.

40 Ejemplo 41

*N*⁴-(2,3-dimetilciclohexil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

45 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 2,3-dimetilciclohexanamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,75-0,76 (m, 3H), 0,85-0,95 (m, 3H), 1,55-1,74 (m, 8H), 1,86-1,97 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 3,10-3,18 (m, 1H), 4,43 (s a, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,67-7,73 (m,1H), 8,60-7,68 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 340,4 (M+1)⁺.

55 Ejemplo 42

2-((5,6-dimetil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexanol

60 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 2-aminociclohexanol en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₆) δ ppm 1,16-1,22 (m, 1H), 1,30-1,41 (m, 3H), 1,50-1,62 (m, 3H), 1,68-1,74 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,72 (s a, 1H), 3,79 (s a, 1H), 4,61 (s a, 2H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 1H), 7,70-7,82 (m, 1H), 8,47 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 328,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 43

rac-[(1*R*,2*S*)-2-((5,6-dimetil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil]metanol

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando *rac*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil]metanol en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₆) δ ppm 1,35 (s a, 2H), 1,50 (s a, 6H), 1,89 (s a, 3H), 2,20 (s a, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,64 (s a, 2H), 7,26 (t, *J*=5,64 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,06 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=7,79 Hz, 1H), 8,46 (d, *J*=4,83, 1H); MS (ESI) *m/z* 342,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 44

15 *N*⁴-(ciclopentilmetil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (ciclopentilmetil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00-1,09 (m, 2H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,38-1,49 (m, 4H), 1,80-1,94 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 3,14 (s a, 2H), 4,70 (s a, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,91 (t, *J*=7,52, 1H), 8,09-8,13 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,55-8,62 (m, 1H), 12,65 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 312,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 45

30 *N*⁴-cicloheptil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 1-cicloheptilamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26-1,32 (m, 2H), 1,38-1,50 (m, 8H), 1,68 (s a, 2H), 1,81 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,49 (d, *J*=9,91, 2H), 5,70 (d, *J*=7,25, H), 6,63 (s a, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,68 (t, *J*=7,25, 1H), 8,46 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 326,9 (M+1)⁺.

Ejemplo 46

*N*⁴-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

45 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,86 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,76 (s a, 2H), 2,99 (s a, 2H), 4,49 (s a, 2H), 4,61 (s a, 1 H), 6,23 (s a, 1 H), 6,72-6,79 (m, 1H), 7,12 (s a, 4 H), 7,216-7,23 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 8,41 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 346,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 47

55 *N*⁴-ciclobutil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando ciclobutanamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,60-1,68 (m, 2H), 1,83-1,96 (m, 5H), 2,108-2,15 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 4,26-4,32 (m, 1H), 4,62 (s a, 2H), 7,28 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,76 (t, *J*=5,9 Hz, 1H), 8,47 (d, *J*=4,4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 284,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 48

65 5,6-dimetil-*N*⁴-(pentan-3-il)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando ciclobutanamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,81 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,36-1,43 (m, 2H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,17 (s a, 1H), 4,72 (d, *J*=5,9 Hz, 2H), 5,72 (s a, 1H), 7,13 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,60 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,54 (d, *J*=4,8 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 300,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 49

*N*⁴-(3-fluorofenil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando clorhidrato (3-fluorofenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,04 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,51 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 6,67 (t, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,05-7,29 (m, 4H), 7,60 (s a, 1H), 7,69 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=4,0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 324,4 (M+1)⁺.

Ejemplo 50

*N*⁴-(4-fluorofenil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (4-fluorofenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,07 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,69 (d, *J*=5,9 Hz, 2H), 5,98 (s a, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,94 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,16 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,61 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,58 (d, *J*=5,4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 324,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 51

*N*⁴-(2-fluorofenil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (2-fluorofenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,03 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 4,38 (s a, 2H), 6,84 (s a, 1H), 6,96-7,22 (m, 5H), 7,45-7,78 (m, 3H), 8,15 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 324,5 (M+1)⁺.

Ejemplo 52

5,6-dimetil-*N*⁴-fenil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando anilina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido gris claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,03 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,48 (d, *J*=5,8 Hz, 2H), 6,88 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,95 (s a, 1H), 7,11 (s a, 2H), 7,20 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,52 (s a, 2H), 7,69 (t, *J*=6,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,51 (d, *J*=4,3 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 306,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 53

5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)-*N*⁴-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando [3-(trifluorometoxi)fenil]amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter

dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,73 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 6,08 (s a, 1H), 6,48 (s a, 1H), 6,88 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,22-7,34 (m, 3H), 7,62 (t, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,57 (d, $J=3,2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 390,7 ($M+1$) $^+$.

5 Ejemplo 54

5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2,4-diamina

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando [3-(trifluorometil)fenil]amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,09 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,73 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,91 (s a, 1H), 6,47 (s a, 1H), 7,15 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,24-7,40 (m, 3H), 7,57-7,67 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,57 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 374,7 ($M+1$) $^+$.

15 Ejemplo 55

20 N^4 -(2,6-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (2,6-difluorofenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,11 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,50 (s a, 2H), 5,88 (s a, 2H), 6,80-7,01 (m, 2H), 7,03-7,21 (m, 3H), 7,53 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 342,6 ($M+1$) $^+$.

25 Ejemplo 56

30 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando [4-(trifluorometoxi)fenil]amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,07 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,70 (d, $J=3,6$ Hz, 2H), 5,92 (s a, 1H), 6,44 (s a, 1H), 7,01-7,21 (m, 3H), 7,16 (s a, 1H), 7,44-7,61 (m, 3H), 8,58 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 390,7 ($M+1$) $^+$.

35 Ejemplo 57

40 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando [4-(trifluorometil)fenil]amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,1 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,72 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 6,07 (s a, 1H), 6,55 (s a, 1H), 7,18 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,58-7,65 (m 3H), 8,58 (d, $J=3,2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 374,7 ($M+1$) $^+$.

45 Ejemplo 58

55 N^4 -(3,4-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (3,4-difluorofenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,05 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,70 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 5,87 (s a, 1H), 6,32 (s a, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,16 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,57-7,66 (m, 2H), 8,58 (d, $J=3,6$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 342,7 ($M+1$) $^+$.

60 Ejemplo 59

5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)-*N*⁴-[2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando [2-(trifluorometoxi)fenil]amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,74 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,98 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,16 (t, *J*=7,0 Hz, 2H), 7,23 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,62 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 8,43 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,59 (d, *J*=3,8 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 390,5 (M+1)⁺.

Ejemplo 60

*N*⁴-(2,5-difluorofenil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (2,5-difluorofenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,09 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,75 (d, *J*=4,8 Hz, 2H), 5,96 (s a, 1H), 6,656-6,62 (m, 1H), 6,67 (s a, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,16 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,62 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,59 (d, *J*=3,4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 342,7 (M+1)⁺.

Ejemplo 61

*N*⁴-(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 1,3-benzodioxol-5-amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,04 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,69 (d, *J*=4,2 Hz, 2H), 5,76 (s a, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,67-7,75 (m, 2H), 7,14 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,60 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,56 (d, *J*=3,6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 350,7 (M+1)⁺.

Ejemplo 62

*N*⁴-(4-clorofenil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (4-clorofenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,06 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,60 (d, *J*=3,0 Hz, 2H), 5,77 (s a, 1H), 6,30 (s a, 1H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,32 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,61 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,58 (d, *J*=3,4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 340,6 (M+1)⁺.

Ejemplo 63

5,6-dimetil-*N*⁴-(4-metilfenil)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando *p*-toluidina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,06 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,71 (d, *J*=2,8 Hz, 2H), 5,75 (s a, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,06 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,15 (t, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,61 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 8,58 (d, *J*=4,0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 320,7 (M+1)⁺.

Ejemplo 64

*N*⁴-(3,5-difluorofenil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (3,5-difluorofenil)amina en lugar de

ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,07 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,73 (d, *J*=3,1 Hz, 2H), 5,93 (s a, 1H), 6,39-6,49 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,34 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, *J*=5,9 Hz, 1H), 8,59 (d, *J*=3,8 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 342,7 (M+1)⁺.

Ejemplo 65

*N*⁴-(3-clorofenil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (3-clorofenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 2,03 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,51 (d, *J*=3,0 Hz, 2H), 6,91 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 7,20 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,69 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,49 (d, *J*=3,8 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 340,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 66

*N*⁴-(2-clorofenil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (2-clorofenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,13 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,75 (d, *J*=2,8 Hz, 2H), 6,05 (s a, 1H), 6,94 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,06-7,20 (m, 3H), 7,36 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 7,62 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,60 (d, *J*=3,4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 340,6 (M+1)⁺.

Ejemplo 67

5,6-dimetil-*N*⁴-(2-metilfenil)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando *o*-toluidina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,08 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,66 (d, *J*=3,2 Hz, 2H), 5,70 (s a, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,01 (t, *J*=6,3 Hz, 1H), 7,13 (t, *J*=6,3 Hz, 2H), 7,18 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,58 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,54 (d, *J*=4,8 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 320,7 (M+1)⁺.

Ejemplo 68

*N*⁴-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (2,6-dimetilfenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,09 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 4,40 (d, *J*=3,2 Hz, 2H), 5,52 (s a, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,90 (s a, 1H), 7,04-7,14 (m, 4H), 7,46 (t, *J*=9,4 Hz, 1H), 8,45 (d, *J*=4,8 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 335,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 69

5,6-dimetil-*N*⁴-(3-metilfenil)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando *m*-toluidina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,07 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,74 (d, *J*=3,0 Hz, 2H), 5,79 (s a, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,84 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H),

7,60 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J=2,8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 320,7 (M+1)⁺.

Ejemplo 70

5 N^4 -(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,91 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,26 (m, 1H), 2,80-2,91 (m, 1H), 2,95 (s a, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 4,69 (s a, 2H), 4,80-4,89 (m, 2H), 5,92 (s a, 1H), 7,17 (t, $J=3,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J=2,8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 348,8 (M+1)⁺.

15 Ejemplo 71

N^4 -(5-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (5-fluoro-2-metilfenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,03 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 4,39 (d, $J=1,6$ Hz, 2H), 7,77-7,88 (m, 2H), 7,09-7,20 (m, 3H), 7,34 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,64 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J=2,8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 338,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 72

30 N^4 -(2-fluoro-6-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (2-fluoro-6-metilfenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,07 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 6,88 (t, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,26 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J=5,0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 338,8 (M+1)⁺.

40 Ejemplo 73

N^4 -(4,5-difluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

45 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (4,5-difluoro-2-metilfenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,02 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 4,34 (s a, 2H), 6,81 (s a, 1H), 7,07-7,41 (m, 4H), 7,56 (s a, 1H), 7,63 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J=4,2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 356,6 (M+1)⁺.

Ejemplo 74

55 5,6-dimetil- N^4 -(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

60 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclopentil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,09 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 7,14 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J=6,7$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,70 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J=5,2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 310,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 75

65 N^4 -(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (4-fluoro-2-metilfenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,01 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 4,30 (s a, 2H), 6,68 (s a, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 6,98-7,10 (m, 2H), 7,17 (t, *J*=7,3 Hz, 2H), 7,57-7,67 (m, 2H), 8,43 (d, *J*=4,2 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 338,8 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 76

*N*⁴-(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (3-fluoro-2-metilfenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,94 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,32 (s a, 2H), 6,76 (s a, 1H), 6,86-6,95 (m, 1H), 7,01-7,13 (m, 3H), 7,17 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,63 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,43 (d, *J*=4,2 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 338,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 77

*N*⁴-ciclohexil-*N*⁴,5,6-trimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando *N*-metilciclohexanamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09-1,31 (m, 3H), 1,39-1,52 (m, 2H), 1,59-1,80 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,49-3,59 (m, 1H), 4,71 (d, *J*=6,2, 2H), 5,54 (s a, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 8,52-8,55 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 326,2 (M+1)⁺.

35 Ejemplo 78

*N*⁴-(3,3-difluorociclopentil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando clorhidrato de 3,3-difluorociclopentilamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,73-2,27 (m, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,30-3,34 (m, 2H), 4,30-4,40 (m, 1H), 7,73 (t, *J* = 6,4, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,1, 1H), 8,28 (t, *J* = 6,7, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,1, 1H); MS (ESI) *m/z* 334 (M+1)⁺.

Ejemplo 79

trans-4-((5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il)amino)ciclohexanol

50 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando *trans*-4-aminociclohexanol en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cristalización en etanol para producir el compuesto del título como una sal clorhidrato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,18-1,26 (m, 2H), 1,32-1,44 (m, 2H), 1,67 (d, *J*=11,28 Hz, 2H), 1,80-1,99 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 7,33 (s a, 1H), 7,44 (d, *J*=7,79 Hz, 1H), 7,83 (t, *J*=7,12 Hz, 1H), 8,53 (d, *J*=4,30 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 328,3 (M+1)⁺.

Ejemplo 80

60 *N*⁴-(3,3-difluorociclohexil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

65 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando clorhidrato de (3,3-difluorociclohexil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por HPLC (columna: YMC-PACK ODS-AQ C18, 250 mm x 20 mm, 10 μm; gradiente: 20-50% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante quince minutos; 50-100% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante cinco minutos; caudal: 25

ml/min; temperatura: 25°C) para producir el compuesto del título como una sal trifluoroacetato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,80-2,11 (m, 14H), 3,75 (s a, 1 H), 4,40-4,49 (m, 2H), 5,31 (s a, 2H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,73 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 348,1 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 81

5,6-dimetil-*N*⁴-(1-metilpiperidin-4-il)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 1-metilpiperidin-4-amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido gris claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68 (s a, 4H) 1,85 (s, 3H) 2,13 (s a, 3H) 2,57 (s a, 3H) 2,66 (s a, 2 H) 3,13 (d, *J*=11,82 Hz, 2 H) 3,81 (s a, 1 H) 4,52 (d, *J*=5,91 Hz, 2 H) 6,52 (s, 1H) 7,15-7,22 (m, 1 H) 7,27 (d, *J*=7,79 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=7,66 Hz, 1H) 8,48 (d, *J*=4,03 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 327,5 (M+1)⁺.

Ejemplo 82

20 4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 1-metilpiperidin-4-amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido gris claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20-1,30 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,60-2,68 (m, 2H), 3,76-3,90 (m, 3H), 4,48 (d, *J*=5,4 Hz, 2H), 5,81 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 7,18 (t, *J*=4,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 7,67 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,45 (d, *J*=4,4 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 413,2 (M+1)⁺.

30 Ejemplo 83

5,6-dimetil-*N*⁴-(piperidin-4-il)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

35 El 4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,24 mmol, ejemplo 82) se suspendió en una solución de cloruro de hidrógeno 3 M en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluido con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1) para producir el compuesto del título como un sólido gris claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25-1,32 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 12,43 (s a, 1H), 2,60-2,65 (m, 2H), 3,02-3,08 (m, 2H), 3,985-3,94 (m, 1H), 4,25 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 4,68 (d, *J*=5,3 Hz, 2H), 5,59 (s a, 1H), 7,12 (t, *J*=4,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,60 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,54 (d, *J*=4,2 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 313,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 84

45 *N*⁴-(2,6-diisopropilfenil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

50 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (2,6-diisopropilfenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoníaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,13 (d, *J*=32,78 Hz, 12H), 2,12 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,00-3,12 (m, 2H), 4,40 (d, *J*=5,10 Hz, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,04 (s a, 1H), 7,19 (d, *J*=7,52 Hz, 2H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,42 (t, *J*=7,52 Hz, 1H), 8,43 (d, *J*=4,03 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 390,5 (M+1)⁺.

Ejemplo 85

60 3-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)ciclohexanol

65 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 3-aminociclohexanol en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cristalización en etanol para producir para producir el compuesto del título como una sal clorhidrato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,35-1,65 (m, 11H), 2,33 (s, 3H), 3,90-4,15 (m, 2H), 4,80-4,95 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 8,20-8,26 (m, 1H), 8,66 (d, *J*=11,15 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 328,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 86

N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(5-metilpiridin-2-il)metil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,97-1,33 (m, 5H), 1,51-1,69 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 2,24 (d, $J=6,0$ Hz, 6H), 3,73 (s, 1H), 4,57 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J=7,79$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,06$ Hz, 2H), 8,06 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 12,90 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 326,1 (M+1) $^+$.

Ejemplo 87

N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -[1-(piridin-2-il)etil]pirimidin-2,4-diamina

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando (1-piridin-2-ilet)amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,12 - 1,28 (m, 6H), 1,43 - 11,52 (m, 5H), 1,71 - 1,74 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 5,06 - 5,10 (m, 1H), 7,31 (t, $J=8,06$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=8,06$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,06$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J=8,06$ Hz, 2H), 8,22 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 12,21 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 326,5 (M+1) $^+$.

Ejemplo 88

N^4 -(2,4-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (2,4-difluorofenil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,09 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,71 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 6,06 (s a, 1H), 6,47 (s a, 1H), 7,75 (t, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J=10,0$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,58 (d, $J=2,8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 342,6 (M+1) $^+$.

Ejemplo 89

5-etil- N^4 -(4-fluorofenil)-6-metil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

Etapa A

45 2-cloro-5-etil- N -(4-fluorofenil)-6-metilpirimidin-4-amina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de 2-cloro- N -ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-4-amina (ejemplo 1, etapa D) usando 2,4-dicloro-5-etil-6-metilpirimidina en lugar de 2,4-dicloro-5,6-dimetilpirimidina y 4-fluoroanilina en lugar de ciclohexilamina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 266,7, 268,7 (M+1) $^+$.

Etapa B

55 5-etil- N^4 -(4-fluorofenil)-6-metil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando 2-cloro-5-etil- N -(4-fluorofenil)-6-metilpirimidin-4-amina (etapa A) en lugar de 2-cloro- N -ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-4-amina. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido gris claro. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,09-1,20 (m, 3H), 2,25-2,35 (m, 3H), 2,52-2,62 (m, 2H), 4,57 (s a, 2H), 6,80-6,88 (m, 2H), 7,20-7,36 (m, 4H) 7,65-7,76 (m, 1H) 8,50 (m a, 1H); MS (ESI) m/z 338,8 (M+1) $^+$.

Ejemplo 90

*N*⁴-(4,4-difluorociclohexil)-*N*²-[(4-etilpiridin-2-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

Etapa A

5 2-cloro-*N*-(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetilpirimidin-4-amina

A la solución de 2,4-dicloro-5,6-dimetilpirimidina (0,585 g, 3,304 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), se añadieron clorhidrato de (4,4-difluorociclohexil)amina (0,652 g, 3,800 mmol) y trietilamina (1,338 g, 13,218 mmol), y mezcla de reacción se calentó a 50°C durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se vertió en agua (300 ml). El producto se extrajo con éter (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (gradiente 4:1 - 2:1) para proporcionar 621 mg (68%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18-1,24 (m, 1 H), 1,60-1,72 (m, 2 H), 1,80-2,10 (m, 8H) 2,21 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 1H), 6,73 (d, *J*=7,79 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 318,6 (M+1)⁺.

15 Etapa B

*N*⁴-(4,4-difluorociclohexil)-*N*²-[(4-etilpiridin-2-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general descrito para la preparación de *N*⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 1) usando [(4-etilpiridin-2-il)metil]amina en lugar de (piridin-2-ilmetil)amina y 2-cloro-*N*-(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetilpirimidin-4-amina (etapa A) en lugar de 2-cloro-*N*-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-4-amina. El producto se purificó por cristalización en etanol para producir el compuesto del título como la sal clorhidrato como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (t, *J*=7,59 Hz, 3H), 1,57-1,1,89 (m, 11 H) 2,25 (s, 3H) 2,62 (m, 2H) 3,95 (s, 1 H) 4,64 (d, *J*=5,12 Hz, 2 H) 7,17 (d, *J*=5,12 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,64 (d, *J*=6,40 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,40 (d, *J*=4,94 Hz, 1 H) 12,58 (s a, 1 H); MS (ESI) *m/z* 375,9 (M+1)⁺.

30 Ejemplo 91

5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)-*N*⁴-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (tetrahidrofuran-2-ilmetil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por HPLC (columna: YMC-PACK ODS-AQ C18, 250 mm x 20 mm, 10 μm; gradiente: 20-50% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante quince minutos; 50-100% de acetonitrilo en un 0,02% de ácido trifluoroacético/agua durante cinco minutos; caudal: 25 ml/min; temperatura: 25 °C) para producir el compuesto del título como una sal trifluoroacetato como un sólido gris claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 (s, 1H), 1,59 - 1,78 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,23 - 3,29 (m, 2H), 3,46 - 3,50 (m, 1H), 3,64 (dd, *J*₁=13,84, *J*₂= 7,12 Hz, 2H), 4,70 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (d, *J*=7,79 Hz, 1H), 7,94 (t, *J*=7,12 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*=5,10 Hz, 1H), 8,59 (d, *J*=4,30 Hz, 1H), 8,63 (t, *J*=5,37 Hz, 1H), 12,89 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 314,1 (M+1)⁺.

45 Ejemplo 92

*N*⁴-(ciclohexilmetil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 1-ciclohexilmetanamina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,66-0,73 (m, 2H), 1,00 (s a, 3H), 1,35 (s a, 1H), 1,42-1,58 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,06 (s a, 2H), 4,58 (s a, 2H), 7,26 (s a, 2H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 8,49 (s a, 1 H); MS (ESI) *m/z* 326,5 (M+1)⁺.

55 Ejemplo 93

5,6-dimetil-*N*⁴-(piridin-3-il)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

60 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando piridin-3-amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,11 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,71 (d, *J*=3,0 Hz, 2H), 5,97 (s a, 1H), 6,41 (s a, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,31 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,62 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,56-8,63 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 307,9 (M+1)⁺.

65

Ejemplo 94

5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)-*N*⁴-(1,3,4-tiadiazol-2-il)pirimidin-2,4-diamina

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 1,3,4-tiadiazol-2-amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,1 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,68 (d, *J*=2,0 Hz, 2H), 7,18-7,51 (m, 3H), 7,70 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,93 (s a, 1H); MS (ESI) *m/z* 314,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 95

5,6-dimetil-*N*⁴-(1,2-oxazol-3-il)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando isoxazol-3-amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,08 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,74 (d, *J*=2,8 Hz, 2H), 5,97 (s a, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,17 (t, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,31-7,44 (m, 2H), 7,63 (t, *J*=6,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,56 (d, *J*=4,6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 297,8 (M+1)⁺.

Ejemplo 96

5,6-dimetil-*N*⁴-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando 5-metilisoxazol-3-amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,06 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,75 (d, *J*=2,8 Hz, 2H), 5,92 (s a, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,36 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,64 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,59 (d, *J*=4,0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 311,5 (M+1)⁺.

Ejemplo 97

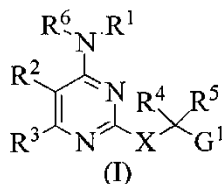
*N*⁴-(4-fluorobencil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina

40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de *N*⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (ejemplo 29) usando (4-fluorobencil)amina en lugar de ciclopentanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con mezcla de cloroformo/etanol/solución acuosa a un 20% de amoniaco (200:10:1), y después el producto final se lavó con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,92 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,56 (d, *J*=3,8 Hz, 2H), 4,72 (d, *J*=2,8 Hz, 2H), 4,78 (s a, 1H), 5,70 (s a, 1H), 6,94 (t, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,13 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,20 (t, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,29 (s a, 1H), 7,57 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,57 (d, *J*=3,2 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 338,8 (M+1)⁺.

50 Todas las referencias (patentes y documentos que no son patente) citadas anteriormente se incorporan por referencia en esta solicitud de patente. El análisis de esas referencias está destinado simplemente a resumir las afirmaciones hechas por sus autores. No se hace ninguna admisión de que ninguna referencia (o una parte de cualquier referencia) se técnica anterior relevante (o técnica anterior en absoluto). Los solicitantes se reservan el derecho de cuestionar la precisión y relevancia de las referencias citadas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

donde:

10 R^1 es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₉, fenilo, arilo bicíclico, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈, el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo y heterocicliilo de heterocicliil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo, el arilo bicíclico, el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆, el heteroarilo monocíclico y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b);

15 R^2 es metilo o etilo;

20 R^3 es metilo o etilo;

25 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

30 R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ y haloalquilo-C₁-C₆;

35 G^1 es fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el fenilo o heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -O-R^f, -CN, -N(R^f)C(O)R^f, -CON(R^e)(R^f), -C(O)R^f, -OC(O)R^f, -CO₂H, -CO₂R^f, -N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -S-R^f, -S(O)₂R^f, -S(O)R^f, -SO₂N(R^e)(R^f), -N(R^e)(R^f), -N(R^f)S(O)₂R^f, -N(R^f)C(O)O(R^f), -L³-O-R^f, -L³-CN, -L³-N(R^f)C(O)R^f, -L³-CON(R^e)(R^f), -L³-C(O)R^f, -L³-OC(O)R^f, -L³-CO₂H, -L³-CO₂R^f, -L³-N(R^f)C(O)N(R^f)₂, -L³-S-R^f, -L³-S(O)₂R^f, -L³-S(O)R^f, -L³-SO₂N(R^e)(R^f), -L³-N(R^e)(R^f), -L³-N(R^f)S(O)₂R^f y -L³-N(R^f)C(O)O(R^f);

40 X se selecciona de O o NR^g;

45 R^a , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;

50 R^{a1} , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;

55 R^b es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;

R^{b1} es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;

R^e , cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde el cicloalquilo-C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, oxo, alquilo-C₁-C₃ y haloalquilo-C₁-C₃;

R^f es cada vez independientemente hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ o haloalquilo-C₁-C₆;

R^g es hidrógeno o alquilo-C₁;

L^1 , cada vez que aparece, es independientemente alquilen-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde L^1 está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno o 1 o 2 hidroxilo;

60 L^{1a} , cada vez que aparece, es independientemente alquilen-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde L^{1a} está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno o 1 o 2 hidroxilo; y

L^3 , cada vez que aparece, es independientemente alquilen-C₁-C₆ o cicloalquilo-C₃-C₈, donde L^3 está cada vez opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos halógeno.

60 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es O.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, fenilo, arilo bicíclico, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈, el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo y heterocicililo de heterocicilil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo, el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆, el heteroarilo monocíclico y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b).

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es NR⁹.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, fenilo, arilo bicíclico, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo monocíclico o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈, el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆, heterociclilo y heterocicililo de heterocicilil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo, el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆, el heteroarilo monocíclico y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b).

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde

R¹ es alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈ o heterociclilo; donde el cicloalquilo-C₃-C₈ y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}).

7. El compuesto de la reivindicación 5, donde R¹ es fenilo, arilo bicíclico o heteroarilo monocíclico; donde el fenilo, el fenilo y el heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b).

8. El compuesto de la reivindicación 5, donde R¹ es cicloalquilo-C₃-C₈ alquilo-C₁-C₆, fenil-alquilo-C₁-C₆, heterocicilil-alquilo-C₁-C₆ o heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆; donde el cicloalquilo-C₃-C₈ de cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₆ y heterocicililo de heterocicilil-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados

del grupo que consiste en alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀, alquino-C₂-C₁₀, haloalquilo-C₁-C₁₀, haloalqueno-C₂-C₁₀, haloalquino-C₂-C₁₀, halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo-C₁-C₆, -O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-H, -alquilen-C₁-C₃-O-alquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-O-haloalquilo-C₁-C₆, -alquilen-C₁-C₃-NH₂, -NH₂, -C(O)O-alquilo-C₁-C₆, -N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -CON(R^{a1})(R^{b1}), -C(O)R^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OS(O)₂N(R^{a1})(R^{b1}), -CO₂H, -CO₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -S-R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -S(O)R^{b1}, -SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{a1})(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂R^{b1}, -N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}), -N(R^{b1})S(O)₂O(R^{b1}), -L^{1a}-O-R^{b1}, -L^{1a}-CN, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)R^{b1}, -L^{1a}-CON(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-C(O)R^{b1}, -L^{1a}-OC(O)R^{b1}, -L^{1a}-CO₂H, -L^{1a}-CO₂R^{b1}, -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})₂, -L^{1a}-S-R^{b1}, -L^{1a}-S(O)₂R^{b1}, -L^{1a}-S(O)R^{b1}, -L^{1a}-SO₂N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{a1})(R^{b1}), -L^{1a}-N(R^{b1})S(O)₂R^{b1} y -L^{1a}-N(R^{b1})C(O)O(R^{b1}); donde el fenilo de fenil-alquilo-C₁-C₆ y heteroarilo monocíclico de heteroaril monocíclico-alquilo-C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, -OCH₂O-, -O-R^b, -CN, -N(R^b)C(O)R^b, -CON(R^a)(R^b), -C(O)R^b, -OC(O)R^b, -OS(O)₂N(R^a)(R^b), -CO₂H, -CO₂R^b, -N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -S-R^b, -S(O)₂R^b, -S(O)R^b, -SO₂N(R^a)(R^b), -N(R^a)(R^b), -N(R^b)S(O)₂R^b, -N(R^b)C(O)O(R^b), -N(R^b)S(O)₂O(R^b), -L¹-O-R^b, -L¹-CN, -L¹-N(R^b)C(O)R^b, -L¹-CON(R^a)(R^b), -L¹-C(O)R^b, -L¹-OC(O)R^b, -L¹-CO₂H, -L¹-CO₂R^b, -L¹-N(R^b)C(O)N(R^b)₂, -L¹-S-R^b, -L¹-S(O)₂R^b, -L¹-S(O)R^b, -L¹-SO₂N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^a)(R^b), -L¹-N(R^b)S(O)₂R^b y -L¹-N(R^b)C(O)O(R^b).

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, ciclobutilo, norbornilo, indanilo, benzodioxolilo, piridinilo, pirazolilo, morfolinilo, tiadiazolilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo e isoxazolilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y ciclohexilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, donde G¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo e isoxazolilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde G¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridinilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es ciclohexilo y G¹ es piridinilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es fenilo y G¹ es piridinilo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es un ciclohexilo opcionalmente sustituido; R² y R³ son cada uno metilo; R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno; X es NR⁹, donde R⁹ es hidrógeno; y G¹ es un piridinilo opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido; R² y R³ son cada uno metilo; R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno; X es NR⁹, donde R⁹ es hidrógeno; y G¹ es un piridinilo opcionalmente sustituido.

17. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N²-bencil-N⁴-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(piridin-3-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 2-([4-(ciclohexilamino)-5,6-dimetilpirimidin-2-il]amino)metil-6-metilpiridin-3-ol;
 N⁴-ciclohexil-N²-(4-metoxibencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-(4-fluorobencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-(4-isopropilbencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-(3-fluorobencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(1H-pirazol-5-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(1R)-1-feniletil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(1S)-1-feniletil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-[(4-metoxipiridin-2-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(6-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N²-[(4-terc-butilpiridin-2-il)metil]-N⁴-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-(2-tienilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-N²-(3-metoxibencil)-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclohexil-5,6-dimetil-N²-[(3-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-N⁴-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetil-N²-[(4-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-ciclopentil-5,6-dimetil-N²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;

- 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -(tetrahidro-2H piran-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4,4-difluorociclohexil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5 3-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il})amino)ciclopentanol;
5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
cis-4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il})amino)-1-metilciclohexanol;
trans-4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il})amino)-1-metilciclohexanol;
10 N^4 -(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(2-metilciclohexil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,3-dimetilciclohexil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
2-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il})amino)ciclohexanol;
[(1*R*,2*S*)-2-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il})amino]ciclohexil]metanol;
15 N^4 -(ciclopentilmetil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -cicloheptil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -ciclobutil-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(pentan-3-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
20 N^4 -(3-fluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4-fluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2-fluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -fenil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[3-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
25 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[3-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,6-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[4-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3,4-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
30 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -[2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,5-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(1,3-benzodioxol-5-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4-clorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(4-metilfenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
35 N^4 -(3,5-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3-clorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2-clorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(2-metilfenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,6-dimetilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
40 5,6-dimetil- N^4 -(3-metilfenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(5-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2-fluoro-6-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4,5-difluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
45 5,6-dimetil- N^4 -(1-metil-1H-pirazol-5-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3-fluoro-2-metilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -ciclohexil- N^4 ,5,6-trimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(3,3-difluorociclopentil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
50 *trans*-4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il})amino)ciclohexanol;
 N^4 -(3,3-difluorociclohexil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(1-metilpiperidin-4-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
4-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il})amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
5,6-dimetil- N^4 -(piperidin-4-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
55 N^4 -(2,6-diisopropilfenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
3-({5,6-dimetil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il})amino)ciclohexanol;
 N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -ciclohexil-5,6-dimetil- N^2 -[1-(piridin-2-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2,4-difluorofenil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
60 5-etil- N^4 -(4-fluorofenil)-6-metil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(4,4-difluorociclohexil)- N^2 -[(4-etilpiridin-2-il)metil]-5,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -(tetrahidrofuran-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(ciclohexilmetil)-5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(piridin-3-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;
65 5,6-dimetil- N^2 -(piridin-2-ilmetil)- N^4 -(1,3,4-tiadiazol-2-il)pirimidin-2,4-diamina;
5,6-dimetil- N^4 -(1,2-oxazol-3-il)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina;

5,6-dimetil-*N*⁴-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina; y
*N*⁴-(4-fluorobencil)-5,6-dimetil-*N*²-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina.

- 5 18. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; uno o más excipientes; y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 10 19. Uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en un método para inhibir la replicación de un virus VRS.
- 15 20. El compuesto o compuestos para el uso de la reivindicación 19, donde el virus VRS es de un mutante de un virus VRS.
- 20 21. Uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de una infección por VRS.
22. El compuesto o compuestos para el uso de la reivindicación 21, donde la infección por VRS es de un mutante de un virus VRS.