

1

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

mt

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-258866- -00004-0000

Fecha: 2015-04-30 16:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 45

Re: PI.-ABBVIE, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS".-Clase A61K 31/422.-
Expediente número 13-258.866.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 3 de febrero de 2015.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **928**, en relación con las Excepciones a la patentabilidad, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio, la Unidad de Invención, la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Inicialmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza al actualmente presentado, esto con el fin de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho. Tales modificaciones se exponen a continuación:

Nueva Reivindicación 1. Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, sin embargo se ha restringido considerablemente su alcance dado que se han realizado las siguientes modificaciones:

(i) se han eliminado los términos: "metabolitos biológicamente activos", "prodrogas" y "solvatos";

(ii) se ha especificado que la reivindicación 1 hace referencia a un compuesto de la fórmula (I) o isómeros, estereoisómeros, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(iii) se han limitado las definiciones para las variables A, X, Y, Z y R¹ de acuerdo con las sugerencias del señor Examinador;

(iv) se ha restringido la definición de "n" a 0;

(v) se han especificado los sustituyentes opcionales unidos a las variables X y Y conforme a lo solicitado por el señor Examinador;

(vi) se ha limitado la definición de "p" a 0;

(vii) se ha restringido la definición de R^c y R^e; y

(viii) se han eliminado las definiciones de R^d y R^z.

Nuevas Reivindicaciones 2 a 4. Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 14, 17 y 22 actualmente presentadas, las cuales han sido modificadas de acuerdo con las modificaciones realizadas en la reivindicación 1.

Nuevas Reivindicaciones 5 a 7. Han sido adicionadas con el fin de restringir aún más las definiciones de R^a, R^b, m y Z.

Nuevas Reivindicaciones 8 y 9. Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 23 y 24 actualmente presentadas, las cuales han sido modificadas para abarcar solamente los compuestos en los que "A" corresponde a 4,5-dihidroisoxazol y "Y" es 2-metilpirimidina.

Nueva Reivindicación 10. Esta reivindicación hace referencia a una sola especie, esto es el compuesto *N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida.

Nueva Reivindicación 11. Corresponde a la reivindicación 25 actualmente presentada, en la cual se han eliminado los términos: "metabolitos biológicamente activos", "prodrogas" y "solvatos" y además ahora se refiere al compuesto de la reivindicación 1 en lugar de referirse al "compuesto de fórmula I".

Las reivindicaciones 2-13, 15, 16, 18-21 y 26-29 se han eliminado del capítulo reivindicatorio. Cabe resaltar que de acuerdo a mi memorial del 25 de noviembre de 2013, se realizó el pago de la tasa establecida solamente para las reivindicaciones adicionales 11 a 25, por lo tanto las reivindicaciones 26 a 29 desde ese momento no hacían parte del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el **capítulo reivindicatorio modificado** está constituido por **11 reivindicaciones** que se refieren de manera más clara y concisa a las características

técnicas esenciales de los compuestos que son objeto de la presente solicitud, de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

3.2. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, amablemente me permito brindar los siguientes argumentos:

Reivindicación 1:

De acuerdo con la opinión del señor Examinador, la reivindicación 1 no sería clara por la presencia de los términos "metabolitos biológicamente activos", "prodrogas" y "solvatos". Sin embargo, cabe resaltar que en vista de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, tales términos se han eliminado, y por lo tanto se ha superado la objeción al respecto.

Asimismo, el señor Examinador indica que la reivindicación 1 carecería de concisión dado que la combinación de Y, X y Z da lugar a un número excesivo de compuestos posibles, y afirma que solo se presenta sustento para un grupo limitado, tal y como lo muestra en la tabla de la página 3 del Oficio 928.

Frente a lo anterior, cabe señalar que la descripción de la presente solicitud ejemplifica más de 300 compuestos con el fin de sustentar las definiciones de las variables Y, X y Z, y que tales definiciones son mucho más amplias que aquellas que son listadas por el señor Examinador.

Sin embargo es importante destacar que con el fin de superar la objeción realizada por ese Despacho, se ha modificado la reivindicación 1 restringiendo considerablemente su alcance de acuerdo con las sugerencias del señor Examinador.

En este sentido, es claro que la nueva reivindicación 1 efectivamente corresponde a una razonable generalización del tipo de compuestos que se reclaman, los cuales se encuentran completamente sustentados en los ejemplos de la descripción de la presente solicitud de patente, por lo tanto solicito atentamente a ese Despacho retirar la objeción realizada al respecto.

Reivindicaciones 1 a 9 y 14 a 22:

De otro lado, el señor Examinador, considera que los términos "sistema de anillos", y "opcionalmente sustituido" restan claridad a las reivindicaciones 1 a 9 y 14 a 22.

Al respecto, amablemente me permito indicar que como parte de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en la mayoría de los casos tales términos se han eliminado, y en otros casos se han indicado los sustituyentes opcionales específicos que están unidos a cada variable según sea el caso. Cabe agregar que tales sustituyentes opcionales específicos encuentran pleno sustento en los ejemplos que se proporcionan a lo largo de la descripción.

Reivindicación 25:

El señor Examinador indica que la reivindicación 25 no es clara ya que al ser una composición farmacéutica es necesario definir la identidad de sus componentes de acuerdo a su estructura, además señala que el término "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable", no es admisible y que la reivindicación debe definir las proporciones o concentraciones de los componentes que la conforman.

Contrario a la posición del señor Examinador, amablemente me permito afirmar que la reivindicación 25 (nueva reivindicación 11) que reclama una composición farmacéutica que comprende un compuesto definido en la reivindicación 1 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, es completamente clara teniendo en cuenta que en este caso el objeto principal de la presente solicitud lo constituyen los compuestos reclamados.

En este sentido, me permito señalar que respecto a las composiciones farmacéuticas, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en sus numerales 2.6.5.4 y 2.7.3, menciona lo siguiente:

*"Si, por ejemplo, la **característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo**, el examinador **no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales.**"*

*"Si el objeto de la solicitud es un **nuevo compuesto**, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención, es "el nuevo compuesto" y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales." (Resaltado fuera de texto).*

En consecuencia, la objeción realizada respecto la composición farmacéutica aquí reclamada no es razonable, ya que en este caso particular no es necesario especificar los

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

componentes y las proporciones porque claramente la solución aportada por la invención o el objeto de la invención lo constituyen los compuestos de fórmula I que se reclaman, los cuales como bien se señaló anteriormente encuentran pleno sustento a lo largo de la descripción.

Adicionalmente, es importante resaltar que en la descripción de la presente solicitud se indica que:

"(...) las composiciones farmacéuticas para utilizar de acuerdo con la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos aceptables para el uso fisiológico que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el tratamiento de los compuestos activos para dar preparados que se pueden utilizar para el uso farmacéutico. Una formulación correcta depende de la ruta de administración que se seleccione" (Resaltado fuera de texto).

En este sentido, a la luz de las enseñanzas de la descripción, una persona versada en la materia puede comprender fácilmente que el compuesto activo reclamado se puede formular en una composición farmacéutica de una manera convencional, y que el vehículo y/o excipiente adecuado se elige dependiendo de la naturaleza del compuesto activo y del método de administración. En consecuencia, es evidente que la reivindicación 25 (nueva reivindicación 11) es clara y por lo tanto solicito atentamente a ese Despacho retirar la objeción realizada al respecto.

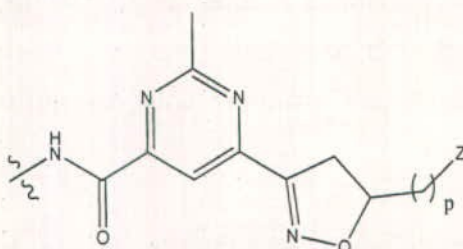
Reivindicación 26:

Respecto a las objeciones realizadas sobre la reivindicación 26, cabe resaltar que esta no hace parte del capítulo reivindicatorio que se presenta adjunto a este memorial y por lo tanto tales objeciones han sido superadas.

Reivindicaciones 23 y 24:

El señor Examinador afirma que las reivindicaciones 23 y 24 (nuevas reivindicaciones 8 y 9) no son concisas, porque presentan una excesiva extensión.

Frente al señalamiento realizado por el señor Examinador, cabe destacar que las reivindicaciones 23 y 24 (nuevas reivindicaciones 8 y 9) se han modificado de tal manera que todos los compuestos que hacen parte del listado reclamado comparten la misma estructura central en donde "A" es 4,5-dihidroisoxazol y "Y" es 2-metilpirimidina, como se muestra a continuación:



**Estructura central de los compuestos
reclamados en la presente solicitud**

Dado lo anterior, es evidente que las reivindicaciones 23 y 24 (nuevas reivindicaciones 8 y 9) efectivamente son concisas dado que los compuestos específicos que son reclamados se relacionan con una misma estructura central.

Reivindicaciones 5, 9, 18, 19, 20, 24

Por otro lado, el señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio no es conciso ya que comprende un número excesivo de reivindicaciones dependientes (reivindicaciones 5, 9, 18, 19, 20, 24).

En relación con tal objeción, me permito señalar que debido a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, se ha reducido significativamente el número de reclamaciones dependientes.

Específicamente, las nuevas reivindicaciones 2-3 definen aún más las variables "X" y "Z". Asimismo, la nueva reivindicación 4 hace referencia a una combinación específica de las variables "X", "Y" y "Z". Por su parte, la nueva reivindicación 5 define de manera más restringida la definición de R^a, R^b y m. Y finalmente las nuevas reivindicaciones 6 y 7 indican definiciones preferidas de la variable "Z" y de sus sustituyentes opcionales.

En vista de lo anterior, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

El Señor Examinador indica que el objeto de las reivindicaciones 27 a 29 actualmente presentadas no sería patentable dado que se estaría haciendo referencia a métodos de tratamiento.

En este sentido, me permito señalar que tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 27 a 29 no hacen parte del capítulo reivindicatorio modificado.

En este sentido, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **UNIDAD DE INVENCION.**

De otra parte, cabe referir que el Señor Examinador ha señalado que la presente solicitud no cumple con el requisito de Unidad de Invención, indicando que comprendería dos grupos inventivos.

Al respecto, amablemente me permito manifestar que, es deseo del Solicitante limitar la presente solicitud al grupo inventivo planteado por ese Despacho como el Grupo Inventivo 1, esto es, los compuestos en donde A es dihidroisoxazol.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con este memorial se encuentra cobijado bajo el mismo concepto inventivo y por lo tanto dicho capítulo cumple a cabalidad con lo exigido por el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **NOVEDAD DE LA SOLICITUD.**

El Señor Examinador considera que la materia reclamada por la presente solicitud estaría anticipada por las enseñanzas de los documentos: **WO2007070606 (D2) y WO2010070068 (D3).**

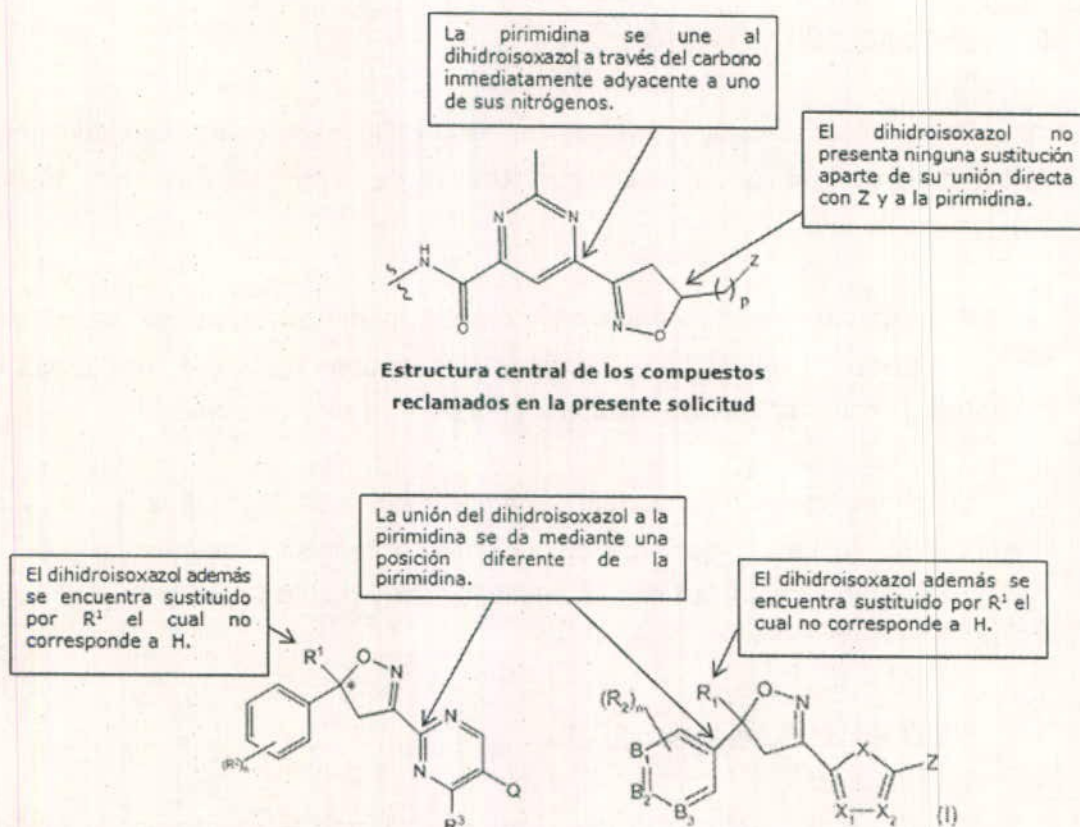
En este sentido, el señor Examinador considera que los compuestos con las características esenciales del Grupo Inventivo 1, definidas en la reivindicación 1 habían sido divulgados previamente en los documentos D2 y D3. Además, señala que las reivindicaciones dependientes 2 a 21 no mencionan alguna característica que haga nuevos a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual considera que tampoco son nuevas.

Sobre este particular, me permito resaltar que **los compuestos de la presente invención, tal y como son reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial, no son anticipados de ninguna manera por las revelaciones del documento D2 o del documento D3.**

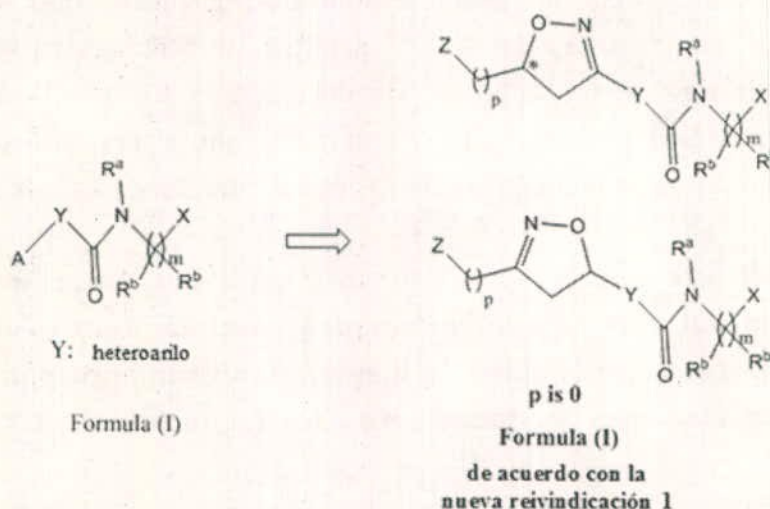
En este sentido, cabe resaltar que la nueva reivindicación 1, está dirigida a reclamar compuestos de la fórmula general (I), en los cuales específicamente:

- ✓ la variable A se ha limitado a un anillo dihidroisoxazol;
- ✓ el sustituyente R^1 que está unido al anillo dihidroisoxazol ahora ha sido eliminado mediante la especificación de que n es 0; y
- ✓ se ha indicado que p es 0.

A la luz de lo anterior, las diferencias entre los compuestos reclamados y aquellos divulgados en D2 o D3 inevitablemente saltan a la vista:



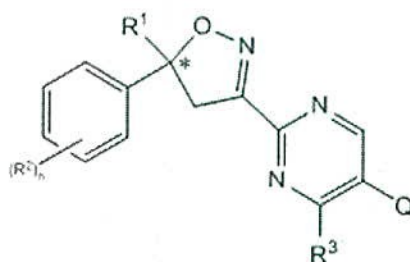
Cabe resaltar que, tal y como puede observarse en la siguiente gráfica, en los compuestos aquí reclamados, el carbono marcado con el asterisco (C*) es un **carbono terciario**.



Por su parte, en la fórmula general de los compuestos que son revelados en el documento D2, la definición de su correspondiente sustituyente R¹ no incluye al hidrógeno. De manera que es evidente que el carbono correspondiente a aquel marcado con el asterisco (C*) en los compuestos de D2 es un **carbono cuaternario**, siendo así diferente del carbono terciario que se encuentra en los compuestos aquí reclamados.

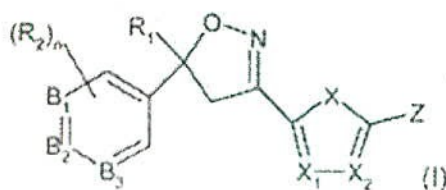
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701



Formula general divulgada en D2

Ahora bien, frente al documento D3, también es importante destacar que tal anterioridad se encuentra dirigida a reclamar compuestos de la fórmula (I) los cuales son útiles en el control de parásitos, particularmente ectoparásitos que habitan dentro y sobre los animales de sangre caliente (Ver D3, Resumen):



Formula general divulgada en D3

En términos de la estructura química, al comparar los compuestos de D3 con aquellos que se reclaman en la presente solicitud, la clara diferencia consiste en que para los divulgados en D3, el correspondiente C* es un **carbono cuaternario**, mientras que para los compuestos reclamados corresponde a un **carbono terciario**.

Cabe agregar que los compuestos descritos en D2 y en D3 corresponden a fórmulas Markush que conforme con todas las posibles sustituciones sobre las mismas, permiten generar una gran cantidad de compuestos, sin embargo tales anterioridades no contienen ninguna referencia concreta a las modalidades preferidas que se reclaman en la presente invención.

En vista de los argumentos anteriores, resulta evidente que los compuestos que son objeto de las nuevas reivindicaciones 1 a 10 **no son anticipados** por las enseñanzas de los documentos D2 o D3 y por lo tanto es innegable el carácter novedoso de la presente solicitud.

En relación con lo anterior, me permito señalar que dentro del ámbito de las patentes es un hecho aceptado que para afectar la novedad de una solicitud el arte previo debe divulgar **de manera explícita** todas y cada una de las características técnicas de la invención, tal como por ejemplo lo señalan la Guía para el examen de solicitudes en la Oficina Europea de Patentes ¹:

*"Un documento le quita la novedad a cualquier materia reclamada **derivable de manera directa y sin ambigüedades** a partir de ese documento que incluye todos las características implícitas para una persona versada en el arte el cual está expresamente mencionado en el documento (...)*

La limitación de materia "derivable de manera directa y sin ambigüedades" a partir del documento es importante. Así, cuando se está considerando la novedad, no es correcto interpretar la enseñanzas de un documento como que comprende equivalentes bien conocido que no son revelados en los documentos; esto es un asunto de obviedad".

Adicionalmente, me permito señalar que en el Manual Andino de Patentes, -una guía práctica que no constituye un marco normativo para el estudio y análisis de patentabilidad de una solicitud en trámite, se establece lo siguiente en relación con el requisito de novedad:

*"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica **que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención**. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica."*²(Resaltado fuera del texto).

Sumado a esto, considero también pertinente resaltar que para que la novedad de una invención se vea afectada por un documento del estado de la técnica, dicho documento debe revelar de manera idéntica la invención reclamada, tal como es contemplado dentro del "Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad"¹, en donde bajo su numeral 2.12 refiriéndose a la novedad de una solicitud señala que:

*"-Verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es **idéntica** a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad" (página 62) (resaltado fuera de texto).*

¹ European Patent Office, "Guidelines for Examination in the European Patent Office" Munich, Abril 2010. Parte C, Capítulo IV-27 y -28, numeral 9.2.

² SECRETARÍA GENERAL DE LA COMUNIDAD ANDINA. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las Oficinas de propiedad industrial de los Países de la Comunidad Andina; Lima: Perú; 2004. Páginas 65 y 66.

Consecuentemente, en el contexto de las patentes es claro que para que un documento afecte la novedad de una solicitud, este debe revelar de manera **explícita y específica todas y cada una de las características de la invención interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud, es decir que sea idéntica.**

Visto lo anterior es absolutamente claro que los compuestos que son objeto de las nuevas reivindicaciones 1 a 10 y la composición farmacéutica de la reivindicación 11 presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D3, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

7. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que los compuestos reclamados en las reivindicaciones 22 a 24 carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO2009016498 (D1)**.

Sobre este particular me permito señalar que las enseñanzas del mencionado documento D1, de ninguna manera pueden conducir a las estructuras particulares de los compuestos de la invención, tal y como son reclamadas dentro del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

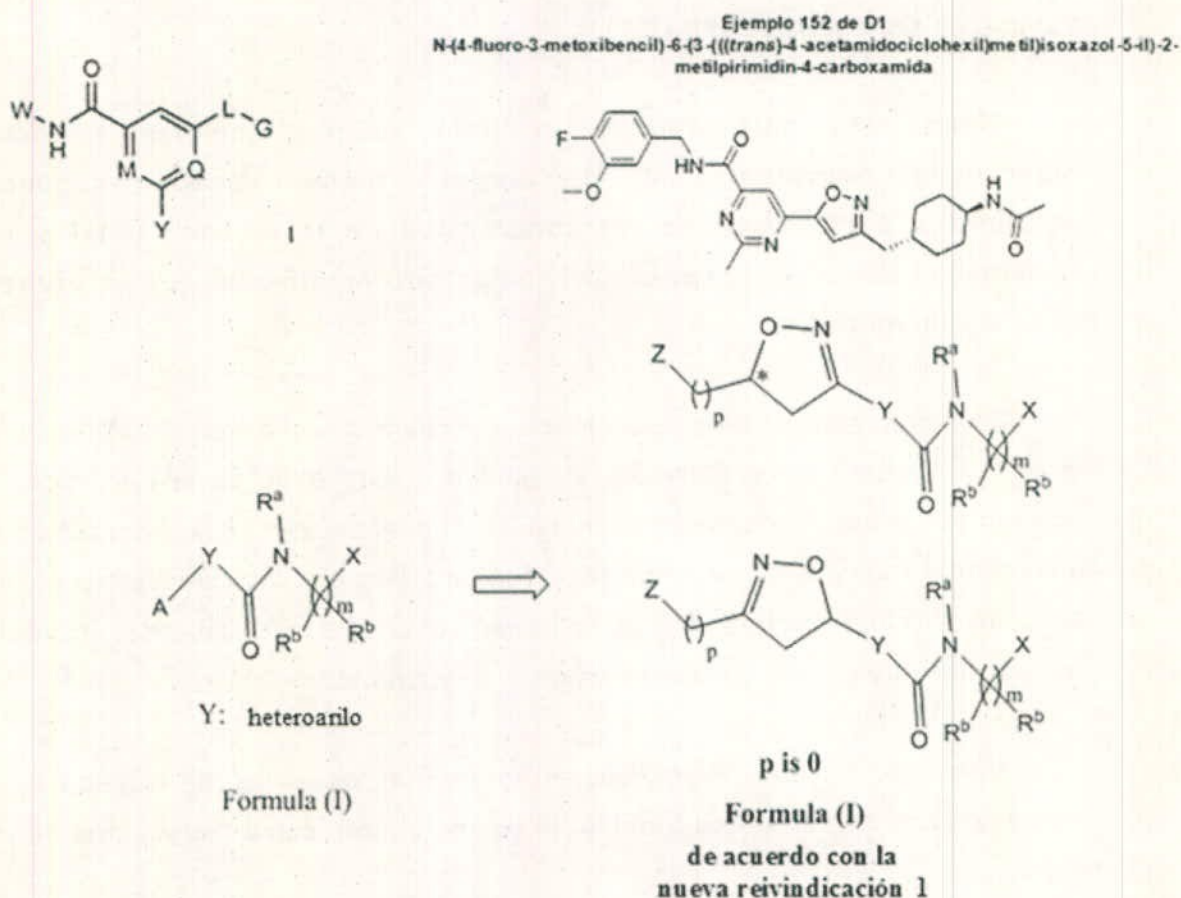
Concretamente, el señor Examinador considera que el documento D1 es el estado de la técnica cercano a los derivados de piridina y pirimidina de la reivindicación 22. De acuerdo con la opinión del señor Examinador, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 22 y la información divulgada en D1 es que los compuestos definidos en la presente solicitud comprenden un anillo de isoxazolina no aromático, mientras que los compuestos que enseña D1 presentan un ciclo aromático de isoxazol.

Asimismo, el señor Examinador sostiene que los anillos de isoxazol e isoxazolina puede considerarse análogos, porque ambos se utilizan como bioisósteros de los enlaces amida.

Respecto a la posición del señor Examinador frente al nivel inventivo de los compuestos reclamados en la presente solicitud, cabe destacar que si bien en la fórmula general (I) de D1, la variable "L" podría corresponder a la isoxazolina de los compuestos reivindicados, también debe tenerse en cuenta que **"L" está limitada a un heteroarilo de 5 miembros** (por ejemplo, el isoxazol), el cual claramente no abarca un heterociclo como la isoxazolina (Ver D1, pág., línea 1).

Lo anterior permite diferenciar claramente los compuestos de la invención de aquellos reclamados en el documento D1.

Ahora bien, sumado a lo anterior, es de gran importancia destacar que debido a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, ahora "p" se limita a 0, y en consecuencia, dentro de la fórmula general (I) de los compuestos aquí reclamados, la variable "Z" se une **directamente** al anillo de isoxazolina sin necesidad de un enlazador del tipo " $-(CH_2)_p$ ". Adicionalmente, cabe resaltar que las definiciones para la variable "Z" incluyen: cicloalquilo, fenilo, heterociclilo o heteroarilo, pero sin un enlazador como $-(CH_2)_p$.



En efecto, como bien se aprecia en la figura anterior, en la fórmula general (I) del documento D1, la variable "G" posiblemente puede corresponder a la variable "Z" de los compuestos reivindicados en la presente solicitud. No obstante, ese Despacho también debe considerar que en la descripción de D1 se indica que G es $(C_{1-3}$ alquilenilo)- R^a o R^a . Más concretamente, en las modalidades preferidas en D1, por ejemplo, en las fórmulas IIA-IIA4, IIIA-IIIA-4 y IVA-IVA-4, siempre hay un grupo " $-CH_2$ " unido al heteroarilo de 5

miembros (variable "L"). Este hecho se aplica a todos los compuestos ejemplificados en el documento D1, **incluyendo el Ejemplo 152**, que fue citado por el señor Examinador en su análisis de Nivel Inventivo.

En ese orden de ideas y bajo el enfoque del método problema-solución, se tiene que el problema a resolver en la presente invención es proporcionar compuestos adicionales (como inhibidores de MMP-13) que sea efectivo en el tratamiento de condiciones inmunológicas. Sin embargo, para llegar a los compuestos de la presente invención, la persona versada en la materia, a partir de las enseñanzas del documento D1, al menos tendría que haber realizado dos modificaciones en los compuestos divulgados en D1, es decir:

(i) habría tenido que convertir el heteroarilo de 5 miembros en una **isoxazolina**, es decir convertirlo en un heterociclilo específico de 5 miembros; y

(ii) habría tenido que eliminar el enlazador C₁₋₃ alquilenilo (es decir, -CH₂) que se une al heteroarilo de 5 miembros.

No obstante, en ninguna parte del documento D1 se proporciona alguna enseñanza o sugerencia que motive a la persona versada en la materia a realizar las anteriores modificaciones para lograr obtener los compuestos de la invención.

En vista de lo anterior, me permito destacar que resulta evidente que si la persona versada en la materia tomara como punto de partida los compuestos del documento D1, **de ninguna manera podría obtener los compuestos que son objeto de la presente solicitud**, debido a que este documento no sugiere en particular las características de sustitución presentes en las moléculas de la invención.

Así las cosas, aparte de hacer un mención somera acerca de que un isoxazol y una isoxazolina son grupos bioisósteros, el señor Examinador no brinda ninguna argumentación que soporte por qué la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a convertir el heteroarilo de 5 miembros en una isoxazolina, y a eliminar el enlazador C₁₋₃ alquilenilo que se une al heteroarilo de 5 miembros en D1, con el propósito de obtener los compuestos de la presente invención, los cuales son inhibidores selectivos de MMP-13.

Contrario a lo anterior, para la persona versada en la materia sería completamente claro que el remplazo de un isoxazol por una isoxazolina no podría ser evidente desde ningún punto de vista, dado que existen grandes diferencias en cuanto a propiedades fisicoquímicas y de reactividad entre dichos sistemas.

En este sentido, me permito manifestar que el señor Examinador está basando su aseveración en el conocimiento previo que tiene de los compuestos de la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de D1, y modificándolas de manera que permitan construir los compuestos reclamados por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

Adicionalmente, de manera respetuosa me permito manifestar que para la persona normalmente versada en la materia sería un hecho claro que aun **cambios pequeños en la estructura de un compuesto pueden llegar a tener efectos significativos sobre su actividad biológica, especialmente si dichos cambios estructurales afectan el sitio en el cual ocurre la interacción con la molécula objetivo.**

De esta forma, la persona versada en la materia estaría familiarizada con el hecho que un sólo cambio dentro del anillo central de un compuesto puede ser significativo dentro de su actividad.

Así mismo, me permito resaltar que la persona versada en la materia reconocería que existen muchas circunstancias en las modificaciones dentro de una estructura resultan en una disminución de la actividad biológica del compuesto dependiendo de la manera en que este interactúe con la molécula biológica objetivo.

En este sentido me permito resaltar que para la persona versada en la materia sería claro que la interacción de un medicamento con su molécula biológica objetivo está mediada por un gran número de factores, como se señala a continuación: *"Se debe reconocer que un número de factores pueden afectar la interacción de un medicamento con un receptor, incluyendo distancias interatómicas, forma, tamaño, configuración absoluta, rigidez, flexibilidad, y distribución de carga. Algunos o todos de estos factores juegan una parte en la consideración del diseño de un medicamento. Normalmente para empezar el proceso de diseño de medicamentos al nivel de receptores o enzimas, las variables tales como absorción, transporte metabolismo y excreción son descartados temporalmente con el fin de optimizar la afinidad y la potencia. Sin importar como el químico médico escoja modificar la estructura, el proceso de desarrollar un medicamento es muy complejo..."*³

³ Gennaro, A Editor "Remington: The Science and practice of Pharmacy" 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000. Pág. 464.

De esta forma, la interacción de un fármaco con la molécula sobre la cual va a actuar dependerá directamente de diversos factores fisicoquímicos de dicha molécula, como su capacidad de formar puentes de hidrógeno, su polaridad, su conformación tridimensional, su estereoquímica, su acidez o basicidad, entre otros. Por lo tanto, **todos estos factores deben ser tenidos en consideración cuando se realiza modificaciones dentro de una molécula.**

En vista de lo anterior, **para el caso que nos ocupa me permito resaltar que claramente la persona versada en la materia reconocería que no sería predecible el efecto que tendría el remplazar un isoxazol por una isoxazolina y mucho menos el efecto de eliminar el enlazador $-CH_2$ que se une al anillo de cinco miembros.**

En conexión con lo anterior me permito señalar que el solicitante ha encontrado de manera sorprendente que los compuestos de la invención poseen una actividad como **inhibidores selectivos de MMP-13**, todo esto acorde con las enseñanzas de la memoria descriptiva de la presente solicitud en las páginas 267 a 296.

De esta forma, únicamente a partir de las enseñanzas del documento D1, para la persona versada en la materia no sería obvio esperar que los compuestos obtenidos presentaran la actividad deseada, máxime cuando dicha anterioridad no sugiere realizar los intercambios específicos en la molécula.

En conexión con lo expuesto anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto,

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

De dicho señalamiento es claro que dentro de la Comunidad Andina, para que un documento afecte el nivel inventivo de una solicitud de patente el objeto de dicha solicitud debe ser derivable de manera evidente a partir de las enseñanzas del arte previo, y dicho documento debe brindar una motivación y guía suficientes que conduzcan inevitablemente a obtener la invención.

En vista de lo anterior, dado que a partir de las enseñanzas del documento D1 no "saltan a la vista de manera clara y directa" los compuestos que son objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dicho documento de que dichos compuestos serían inhibidores selectivos de MMP-13, es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

8. **CONCLUSIÓN.**

Teniendo en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con éste memorial y en virtud de los argumentos discutidos con respecto al arte previo citado, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos que son objeto de la presente invención no pueden ser anticipados por las enseñanzas de los documentos D2 y D3 y que de ninguna manera resultan evidentes a partir de las enseñanzas del documento D1, por lo que resulta innegable que la solicitud en estudio es Novedosa e Inventiva frente al estado del arte más próximo.

9. Anexo me permito presentar copia de las páginas **297 a 332** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, discutido en el presente memorial, el cual está constituido por **11** reivindicaciones.

9

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

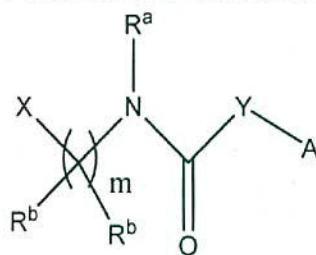


ALICIA LLORED RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

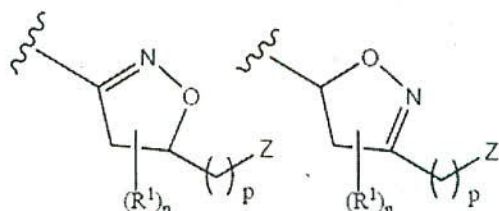
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula (I)



Fórmula (I)

o isómeros, estereoisómeros, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde

A es



X es fenilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2-metilbenzoxazolilo, 1,4-benzodioxanilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, piridinilo, N-metil-2-piridonilo, naftiridinilo, 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en Br, Cl, F, CF₃, CN, COOH, OCF₃, OH, (C₁-C₆)alquilo o (C₁-C₆)alcoxi;

Y es piridinilo o 2-metil-pirimidinilo;

Z es -C≡N, fenilo, piridinilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrazolilo, tienilo, 1,4-dioxanilo, pirimidilo, tiadiazolilo, imidazolilo (diazolilo), tetrahidropiranilo, pirazinilo, piridazinilo, piridonilo, o piridazinonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre Br, Cl, F, CF₃, CN, CH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂OC(O)CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)C(H)(CH₃)₂, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₂OH, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(H)S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂N(H)C(O)CH₃, -C(O)CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -C(O)CH₂OCH₃, -

$\text{C(O)CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(O)N(CH}_3)_2$, $-\text{C(O)N(H)CH}_3$, $-\text{C(O)N(H)CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(O)N(H)CH(CH}_3)_2$, $-\text{C(O)N(H)CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C(O)N(H)}$ -isoxazolilo, $-\text{C(O)N(H)}$ tiazolilo, $-\text{C(O)N(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C(O)}$ -ciclopropilo, $-\text{C(O)}$ -ciclobutilo, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OC(CH}_3)_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N(CH}_3)_2$, $-\text{N(H)C(O)CH}_3$, $-\text{N(H)C(O)CH}_2\text{OH}$, $-\text{N(H)C(O)CH}_2\text{CN}$, $-\text{N(H)C(O)C(CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{N(H)C(O)C(H)(OH)CH}_3$, $-\text{N(H)C(O)CH}_2\text{N(CH}_3)_2$, $-\text{N(H)C(O)CH}_2\text{N(H)CH}_3$, $-\text{N(H)C(O)(OH)CH}_3$, $-\text{N(R}^c)\text{C(O)N(R}^c)(\text{R}^e)$, $-\text{N(H)C(O)N(CH}_3)_2$, $-\text{N(H)C(O)N(H)CH}_3$, $-\text{N(H)C(O)N(H)CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N(H)C(O)N(H)C(H)(CH}_2\text{OH)}_2$, $-\text{N(H)C(O)N(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N(H)C(O)N(CH}_3)\text{CH}_2\text{C(H)(OH)CH}_2\text{OH}$, $-\text{N(H)C(O)O(CH}_3)_3$, $-\text{N(H)S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{N(H)S(O)}_2\text{CH}_3$, $-\text{N(R}^c)\text{S(O)}_2\text{N(R}^c)(\text{R}^e)$, $-\text{NO}_2$, 1,2,4-oxadiazolilo, oxo, $-\text{OH}$, $-\text{S(O)}_2(\text{R}^e)$, $-\text{S(O)CH}_3$, $-\text{S(O)CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, $-\text{S(O)}_2\text{C(H)(CH}_3)_2$, $-\text{S(O)}_2$ ciclopropilo, $-\text{S(O)}_2$ -imidazolilo, $-\text{S(O)}_2$ -isoxazolilo, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C(O)N(H)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C(O)N(H)}$ -ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OS(O)}_2$ -fenilo, $-\text{C(CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C(H)(CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N(H)C(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N(H)S(O)}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N(H)C(O)C(H)(OH)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N(H)C(O)CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{N(H)C(O)CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{N(H)C(O)C(CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{N(H)C(O)N(H)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N(H)C(O)N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ -morfolinilo, $-\text{CH}_2$ -tiomorfolinilo, $-\text{CH}_2$ -tiomorfolinilo 1,1-dioxido, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, o $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquilo;

R^a es en forma independiente H o $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquilo;

R^b es en forma independiente H, CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquilo o $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquilo;

R^c es en forma independiente H, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquilo o $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquilo;

R^e es H, $-\text{C(O)R}^c$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ hidroxialquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquilo,

heteroarilo opcionalmente sustituido con $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquilo o heterociclilo; o

R^1 es metilo;

m es 0, 1 o 2;

n es 0; y

p es 0.

2. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE X es fenilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 2-metil-benzoxazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, piridinilo o N-metil-2-piridonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en Br, Cl, F, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)alquilo y (C₁-C₆)alcoxi.

3. El compuesto de la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE Z es ciclohexilo, 1,4-dioxanilo, fenilo, piperidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridazinonilo, piridinilo, piridonilo, pirimidinilo, tetrahidropiranilo, tetrazolilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre Br, Cl, F, CF₃, CH₃, CN, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂OC(O)CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)C(H)(CH₃)₂, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₂OH, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(H)S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂N(H)C(O)CH₃, -C(O)CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(H)CH(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(H)-isoxazolilo, -C(O)N(H)tiazolilo, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-ciclobutilo, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OC(CH₃)₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₃-, -N(H)C(O)CH₂OH, -N(H)C(O)CH₂CN, -N(H)C(O)C(CH₃)₂OH, -N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃, -N(H)C(O)CH₂N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₂N(H)CH₃, -N(H)C(O)(OH)CH₃, -N(H)C(O)N(CH₃)₂, -N(H)C(O)N(H)CH₃-, -N(H)C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -N(H)C(O)N(H)C(H)(CH₂OH)₂, -N(H)C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -N(H)C(O)N(CH₃)CH₂C(H)(OH)CH₂OH, -N(H)C(O)O(CH₃)₃, -N(H)S(O)₂NH₂, -N(H)S(O)₂CH₃, -NO₂, 1,2,4-oxadiazolilo, oxo, -OH, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)CH₂CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂C(H)(CH₃)₂, -S(O)₂ciclopropilo, -S(O)₂-imidazolilo, -S(O)₂-isoxazolilo, -CH₂CN, -CH₂C(O)N(H)CH₃, -CH₂C(O)N(H)-ciclopropilo, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OS(O)₂-fenilo, -C(CH₃)₂OH, -C(H)(CH₂)₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(H)C(O)CH₃, -CH₂N(H)S(O)₂CH₃, -CH₂N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃, -

CH₂N(H)C(O)CH₂CN, -CH₂N(H)C(O)CH₂OH, -CH₂N(H)C(O)C(CH₃)₂OH, -CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -CH₂N(H)C(O)N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂-morfolinilo, -CH₂-tiomorfolinilo, -CH₂-tiomorfolinilo 1,1-dioxido, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo o (C₃-C₆)cicloalquilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 CARACTERIZADO PORQUE

X es fenilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 2-metilbenzoxazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en Br, Cl, F, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)alquilo y (C₁-C₆)alcoxi;

Y es 2-metil-pirimidinilo; y

Z es ciclohexilo, 1,4-dioxanilo, fenilo, piridonilo, piperidinilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre Br, Cl, F, CF₃, CH₃, CN, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂OC(O)CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)C(H)(CH₃)₂, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₂OH, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(H)S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂N(H)C(O)CH₃, -C(O)CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(H)CH(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(H)-isoxazolilo, -C(O)N(H)tiazolilo, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-ciclobutilo, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OC(CH₃)₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)CH₂OH, -N(H)C(O)CH₂CN, -N(H)C(O)C(CH₃)₂OH, -N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃, -N(H)C(O)CH₂N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₂N(H)CH₃, -N(H)C(O)(OH)CH₃, -N(H)C(O)N(CH₃)₂, -N(H)C(O)N(H)CH₃, -N(H)C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -N(H)C(O)N(H)C(H)(CH₂OH)₂, -N(H)C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -N(H)C(O)N(CH₃)CH₂C(H)(OH)CH₂OH, -N(H)C(O)O(CH₃)₃, -N(H)S(O)₂NH₂, -N(H)S(O)₂CH₃, -NO₂, 1,2,4-oxadiazolilo, oxo,

-OH, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)CH₂CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂C(H)(CH₃)₂, -S(O)₂ciclopropilo, -S(O)₂-imidazolilo, -S(O)₂-isoxazolilo, -CH₂CN, -CH₂C(O)N(H)CH₃, -CH₂C(O)N(H)-ciclopropilo, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OS(O)₂-fenilo, -C(CH₃)₂OH, -C(H)(CH₂)₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(H)C(O)CH₃, -CH₂N(H)S(O)₂CH₃, -CH₂N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃, -CH₂N(H)C(O)CH₂CN, -CH₂N(H)C(O)CH₂OH, -CH₂N(H)C(O)C(CH₃)₂OH, -CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -CH₂N(H)C(O)N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂-morfolinilo, -CH₂-tiomorfolinilo, -CH₂-tiomorfolinilo 1,1-dioxido, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piperidinilo o (C₃-C₆)cicloalquilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE R^a es H; R^b es H y m es 1.

6. El compuesto de la reivindicación 5 CARACTERIZADO PORQUE Z es 1,4-dioxanilo, fenilo, piridonilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre Br, Cl, F, -CF₃, -CH₃, CN, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₃, -C(O)C(H)(CH₃)₂, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-ciclobutilo, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂OH, -C(O)C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(H)C(O)CH₃, -C(O)CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(H)CH(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃, -N(H)C(O)CH₂N(H)CH₃, -N(H)C(O)N(CH₃)₂, -N(H)C(O)N(H)CH₃, -N(H)C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -N(H)C(O)N(H)C(H)(CH₂OH)₂, -N(H)C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -N(H)C(O)N(CH₃)CH₂C(H)(OH)CH₂OH, -N(H)S(O)₂CH₃, -OH, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂C(H)(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂C(O)N(H)CH₃, -CH₂C(O)N(H)-ciclopropilo, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(H)(CH₃)₂OH, -

CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(H)C(O)CH₃, -CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -
 CH₂N(H)C(O)N(CH₃)₂, -CH₂N(H)C(O)CH₂OH, -CH₂N(H)S(O)₂CH₃, -
 CH₂N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃, -CH₂N(H)C(O)C(CH₃)₂OH, -CH₂N(H)C(O)CH₂CN, -
 CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂-morfolinilo o ciclopropilo.

7. El compuesto de la reivindicación 5 CARACTERIZADO PORQUE

Z es 1,4-dioxanilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre Br, Cl, F, -CF₃, -CH₃, CN, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₃, -C(O)C(H)(CH₃)₂, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-ciclobutilo, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂OH, -C(O)C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(H)C(O)CH₃, -C(O)CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(H)CH(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂C(H)(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(H)(CH₃)₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(H)C(O)CH₃, -CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -CH₂N(H)C(O)N(CH₃)₂, -CH₂N(H)S(O)₂CH₃, -CH₂N(H)C(O)CH₂OH, -CH₂N(H)C(O)C(CH₃)₂OH, -CH₂N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃, -CH₂N(H)C(O)CH₂CN, o -CH₂S(O)₂CH₃.

8. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

6-(5-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-Carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(morfolina-4-carbonil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(2*H*-tetrazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

clorhidrato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(etilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(ciclopropancarbonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-acetamidoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilsulfonil)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietylcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isoxazol-3-ilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(hidroximetil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(hidroximetil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*, 5*R*)-5-(cianometil)-1, 4-dioxan-2-il)-4, 5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5- ((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(morfolinometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-Carbamoil-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1*H*-imidazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-6-(5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-morfolinofenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(piperidin-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(4-carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-ciclohexil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-hidroxiciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(hidroximetil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(morfolinometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

- 6-(5-ciano-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(tiomorfolinometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- 6-(5-ciano-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- 6-(5-(3-carbamoilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(3-(morfolinometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(3-(metilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- 4-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzoato de metilo;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(tiofen-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- 6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(2-cianoacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(sulfamoilamino)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(3-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(3-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-2-metil-6-(3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(2-hidroxietilcarbamoil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirimidin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(2-carbamoilpiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1*H*-pirazol-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(metilsulfonamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-hidroxiacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirimidin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- 6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxiacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- 6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirazin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- 6-(5-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;
- N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
- 6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(propilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(ciclopropancarbonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(etilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-acetamidoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(ciclobutanecarbonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilsulfonamido)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-cianopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(3-metilureido)acetil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(5-(1-hidroxietyl)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-((2-hidroxietyl)(metil)carbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(isopropilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(1-metil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-acetilpiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

4-metilbencensulfonato de ((2*S*,5*R*)-5-(3-(6-(3-cloro-4-fluorobencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida ;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

4-metilbencensulfonato de ((2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxan-2-il)metilo;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((R)-5-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((S)-5-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((2R,5R)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(metilsulfonamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(metilsulfonilmetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(tiazol-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1r,4r)-4-(Acetamidometil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((1r,4R)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(metilsulfonil)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-acetilpiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(3-(6-(4-fluoro-3-metoxibencilcarbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)piridazin-3-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-((2-hidroxiacetamido)metil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-((2-hidroxiacetamido)metil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-carbamoil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-((2-cianoacetamido)metil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-metilpiridazin-3-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-hidroxiacetamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-hidroxietyl)ureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2-hidroxietyl)-3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(5-(metilsulfonil)pirazin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(3-(dimetilamino)propanoil)piperidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*R*,5*S*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(3,3-dimetilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-diclorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-diclorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-cianoacetamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-hidroxi-2-metilpropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3-metilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3,3-dimetilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(bromometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-*N*-(2-hidroxietil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida;

3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida;

3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilcarbamoil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-carbamoilciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(3-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)ureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxietil)carbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2,3-dihidroxiopropil)-3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(((*S*)-2-hidroxiopropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

((1*r*,4*r*)-4-(3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6 6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-((*S*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-2-metil-6-(5-fenil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

(*S*)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((1*r*,4*S*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(quinolin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-hidroxi-2-metilpropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((1*r*,4*S*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((1*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((1*S*,4*R*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluorobencil)-6-(5-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*S*)-5-((1*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*R*)-5-((1*S*,4*R*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((1*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((1*S*,4*R*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((2-oxo-1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolin-7-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(*S*)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(R)-N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(R)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-cloro-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxi-5,6-dihidropiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((1s,4R)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((1r,4R)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1S,4r)-4-((S)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-cloro-5-ciclopropil-4-oxociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(R)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(R)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(1-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida; o

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(isopropilamino)alil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida; o
isómeros, estereoisómeros, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((S)-5-((2S,5S)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(2-hidroxiacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilsulfonilmetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metilsulfonamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((1*r*,4*R*)-4-(acetamidometil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(6-(metilsulfonil)piridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(*S*)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*R*,5*S*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(3-metilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(3,3-dimetilureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-diclorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((2-cianoacetamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3-metilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

ácido (2*S*,5*R*)-5-((*S*)-3-(6-((4-fluoro-3-metoxibencil)carbamoil)-2-metilpirimidin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-1,4-dioxano-2-carboxílico;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-((3,3-dimetilureido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-(metilcarbamoil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(metilcarbamoil)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-carbamoilciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(3-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)ureido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(2-cianoacetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-Carbamoil-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(3-(2,3-dihidroxi-2-metilpropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-Acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-((1*r*,4*r*)-4-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(acetamidometil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-((*S*)-5-((2*R*,5*S*)-5-((metilsulfonil)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-(3-metilbencil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-(6-cianopiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((*S*)-5-((1*r*,4*S*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(((*S*)-2-hidroxiopropanamido)metil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((1*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-((*R*)-5-((1*S*,4*R*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-(5-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)-6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-Fluorobencil)-6-(5-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*S*)-5-((1*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metilbencil)-6-((*R*)-5-((1*S*,4*R*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*S*)-5-((1*S*,4*S*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-((*R*)-5-((1*S*,4*R*)-4-((*S*)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de 6-((*R*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

(*S*)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((1*r*,4*S*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metilbencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

(R)-*N*-(3,4-difluorobencil)-2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(6-metoxipiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metil-6-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)pirimidin-4-carboxamida;

2-metil-6-(5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(5-cloro-1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-((S)-5-((1*s*,4*R*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((R)-5-((1*r*,4*R*)-4-acetamidociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-6-(5-(1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-((1*S*,4*r*)-4-((S)-2-hidroxiopropanamido)ciclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(3-cloro-5-ciclopropil-4-oxociclohexil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-*N*-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

(R)-6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-2-metil-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(5-(1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-metilpirimidin-4-carboxamida.

10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es

N-(4-Fluoro-3-metoxibencil)-6-((*S*)-5-((2*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-carboxamida.

11. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de la reivindicación 1, isómero, estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.