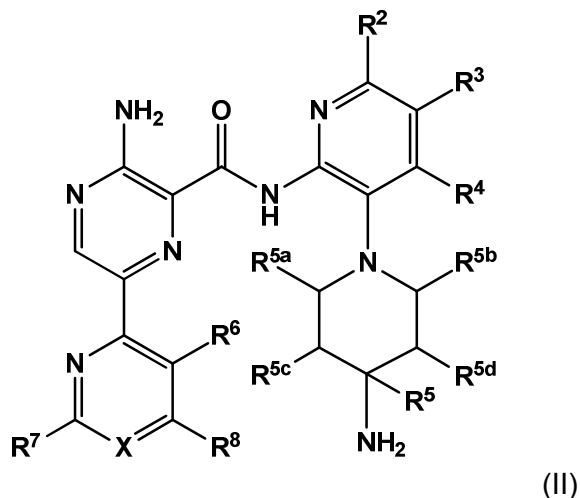


REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula II:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es N o CR;

R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, ^2H , halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} sustituido opcionalmente por hidroxilo, halógeno y haloalcoxilo C_{1-3} o haloalcoxilo C_{1-3} ;

- 10 R5 es independientemente H, ^2H , CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2OH , dicho alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido por F, OH, alcoxilo C_{1-3} o haloalcoxilo C_{1-3} ;

R5a y R5b son cada uno independientemente H, ^2H , alquilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por F, OH, o alcoxilo C_{1-3} , o R5a y R5b se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno o etileno; y

- 15 R5c y R5d son cada uno independientemente H, ^2H , F, -OH, alcoxilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por F, OH, o alcoxilo C_{1-3} , o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o $-\text{CH}_2-\text{O}-$.

R6, R7 y R8 se seleccionan cada uno independientemente de H, ^2H , halo, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , haloalcoxilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, dicho alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con F, OH, alcoxilo C_{1-3} o haloalcoxilo C_{1-3} ; o

5 en donde R6 y R8 forman un anillo carbobicíclico parcialmente saturado o un anillo heterobicíclico con el anillo heteroarilo, dicho anillo carbobicíclico o anillo heterobicíclico opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de: ^2H , halógeno, haloalquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , haloalcoxilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S.

10

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N y R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H o halo.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CR y R2, R3, R4 y R8 son cada uno independientemente H o halo.

20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R6 y R7 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} , morfolino, piperidinilo y piperazinilo.

25 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R5 es -H, ^2H o CH_3 ; y R5a y R5b son cada uno H y R5c y R5d son cada uno H.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona a partir de:

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

5 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

10 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

15 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

20 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

5 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

10 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

15 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

20 (+) 3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-ciano-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

5 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

10 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

15 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

20 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida, y

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona a partir de:

- 5 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida
- 10 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-(3-ciano-4-ciclopropoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida
- 15 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida
- 20 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida
- 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-fenoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

5 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

10 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-etoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

15 3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(cianometil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona a partir de:

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

10 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida; y

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente.

20 10. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la proteína quinasa C (PKC) que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en necesidad reconocida del mismo.

11. El método según la reivindicación 10, en donde la enfermedad o trastorno asociado con proteína quinasa C es melanoma uveal.
- 5 12. El método según la reivindicación 11, en donde el melanoma uveal es tratado en un sujeto que alberga las mutaciones GNAQ o GNA11 .
13. El método según la reivindicación 11 o 12 en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.
- 10 14. El método según la reivindicación 10, en donde la enfermedad o trastorno asociado con proteína quinasa C es el linfoma difuso de células B de gran tamaño (DLBCL).
- 15 15. El método según la reivindicación 14, en donde el sujeto con linfoma difuso de células B de gran tamaño (DLBCL) se trata en un sujeto que alberga mutaciones CD79.
- 20 16. El método según la reivindicación 14 o 15 en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.
- 25 17. Un método para tratar trastornos relacionados con el sistema inmune asociados con la proteína quinasa C, dichos trastornos inmunes seleccionados de enfermedades autoinmunes, reacción alérgica y rechazo de trasplantes de tejidos que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de

un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto con necesidad reconocida del mismo.

- 5 18. El método según la reivindicación 17 en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.
- 10 19. Un método para tratar cáncer que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de una de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto con necesidad reconocida del mismo.
- 15 20. El método según la Reivindicación 16, en donde el cáncer se selecciona a partir de: melanoma, el melanoma uveal, linfoma, linfoma difuso de células B de gran tamaño (DLBCL) y cánceres resistentes a ibrutinib.
21. El método según la reivindicación 20 en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.